



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
Main Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2010

---

## **Die von Hippel-Lindau Krankheit im Schwarzwald**

Neumann, H P H ; Gläsker, S ; Erlic, Z ; et al

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich  
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-45083>  
Book Section

Originally published at:

Neumann, H P H; Gläsker, S; Erlic, Z; et al (2010). Die von Hippel-Lindau Krankheit im Schwarzwald. In: Neumann, H P H. Eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung. Norderstedt: Books on Demand, 91-94.

von Hippel-Lindau (VHL)

Eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung

## Impressum:

Herausgeber: Verein für von der von Hippel-Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V.  
(<http://www.hippel-lindau.de>)  
Prof. Dr. Hartmut P.H. Neumann • Medizinische Universitätsklinik • 79106 Freiburg

Realisierung: Andreas Beisel (<http://www.andreas-beisel.de>)

Herstellung Books on Demand GmbH, Norderstedt  
und Verlag: (<http://www.bod.de>)

ISBN: 978-3-8391-7042-7

Bezug über: Verein für von der von Hippel-Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V.  
Gerhard Alsmeier • Rembrandtstraße 2 • D-49716 Meppen • Deutschland

Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.

Meppen im März 2010

### **Hinweis im Sinne des Gleichbehandlungsgesetzes:**

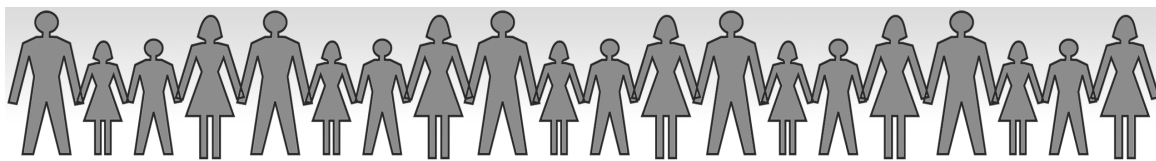
Aus Gründen der leichten Lesbarkeit wird auf eine geschlechterspezifische Differenzierung, wie z. B. Patient/Patientinnen, verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für beide Geschlechter.

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort	Seite	5
 <b>I. Krankheitsbeschreibung</b>		
1. Übersicht	Seite	9
2. Betroffene Organe	Seite	15
2.1 Augenveränderungen - Angiomasia Retinae	Seite	17
2.2 Hämangioblastome des Zentralnervensystems	Seite	23
2.3 Nierenkarzinom und Nierenzysten	Seite	28
2.4 Phäochromozytome	Seite	35
2.5 Inselzelltumoren und Zysten der Bauchspeicheldrüse	Seite	41
2.6 Innenohrtumoren	Seite	46
2.7 Zystadenome der Nebenhoden und seltene Manifestationen	Seite	49
3. Molekulargenetische Diagnostik und genetische Beratung	Seite	51
4. Molekulare Grundlagen der VHL-Erkrankung	Seite	59
5. Kontrolluntersuchungen	Seite	66
6. Die VHL-Erkrankung im Kindes- und Jugendalter	Seite	71
7. Radiologie / Nuklearmedizin	Seite	75
8. Therapiemöglichkeiten bei metastasierenden VHL-Tumoren	Seite	86
9. Die von Hippel-Lindau-Krankheit im Schwarzwald	Seite	91
10. Eugen von Hippel und Arvid Lindau	Seite	94
11. Hilfe bei der Krankheitsbewältigung und Lebensplanung	Seite	95
12. Autorenverzeichnis	Seite	101
 <b>II. Soziale Themen und VHL-Selbsthilfe</b>		
13. Versicherungen	Seite	107
14. Schwerbehinderung	Seite	111
15. Hinweise auf Spezialsprechstunden, Spezialambulanzen	Seite	115
16. Weiterführende Hinweise und Links	Seite	116
17. Kontaktaufnahme mit der VHL-Selbsthilfe	Seite	118
 <b>III. VHL-Wörterbuch</b>		
18. Medizinisch - genetisches Wörterbuch	Seite	123







**Verein für von der von Hippel-Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V.**

Meppen / Freiburg im März 2010

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

schön, dass Sie sich die Zeit für „von Hippel-Lindau (VHL) - Eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung“ nehmen! Wir hoffen, dass Sie diese Lektüre bereichert.

Die vorliegende Publikation ist eine Aktualisierung und Weiterentwicklung der Veröffentlichung „Die von Hippel-Lindau Erkrankung-Leitfaden für Patienten und Ärzte“ und verfolgt zwei Ziele:

- Zum einen soll sie Betroffene und ihre Angehörigen umfassend über die VHL-Erkrankung informieren, daher waren alle Autorinnen und Autoren sehr bemüht, die Beiträge in laiengerechter Sprache zu formulieren. Dies ist jedoch aufgrund der Komplexität mancher Themen nur bedingt möglich. Wir empfehlen daher, z.B. das Kapitel „Therapiemöglichkeiten bei metastasierenden VHL-Tumoren“ möglichst gemeinsam mit einem betreuenden Arzt zu lesen.
- Daneben soll die Krankheitsbeschreibung aber auch Medizinern als Informationsquelle dienen. Aus diesem Grund wurden Abbildungen typischer Befunde zur Veranschaulichung in die Beiträge über die betroffenen Organe eingefügt und am Ende finden sich weiterführende Literaturhinweise.

Eine Überarbeitung des Leitfadens mit dem Wissenstand von 2002 erschien uns notwendig, da die letzten Jahre neue Erkenntnisse sowohl für Diagnostik als auch Therapie der VHL-Erkrankung gebracht haben. Die nun vorliegende Krankheitsbeschreibung gibt den Wissensstand für das Jahr 2010 wieder.

Auch werden einige neue Aspekte einbezogen. So wird die Bedeutung der Radiologie in der Diagnostik und Therapie erstmals dargestellt, ebenso wie die Behandlung von metastasierenden Tumoren. Auch die so genannte „Schwarzwald-Mutation“ erhielt ein eigenes Kapitel.

Abschließend danken wir allen Autorinnen und Autoren ganz herzlich dafür, dass sie sich nicht nur die Zeit genommen haben, ihren Beitrag zu erstellen, sondern darüber hinaus auch bereit waren, sich der Diskussion mit dem Vorstand der Selbsthilfegruppe zu stellen, um einen aktuellen und verständlichen Artikel zu erarbeiten, der die Erfahrungen der Betroffenen integriert. Nur durch das ehrenamtliche Engagement der Autorinnen und Autoren konnte die Krankheitsbeschreibung realisiert werden. Unser besonderer Dank gilt dabei den Mitgliedern unseres wissenschaftlichen Beirats, die wir jederzeit um Rat ersuchen konnten. Und schließlich sprechen wir der Barmer Ersatzkasse (BEK) unseren Dank aus, die Druck und Verbreitung der Krankheitsbeschreibung finanziell gefördert hat.

(Gerhard Alsmeier)  
Vorsitzender

(Prof. Dr. Hartmut P.H. Neumann)  
Mitglied des wissenschaftlichen Beirats

Prof. Dr. Hartmut Neumann wird für seine wissenschaftlichen Untersuchungen von der Deutschen Krebshilfe unterstützt. Das Projekt heißt Epidemiologie und Molekulargenetik der Neoplasien humaner Steuerungsorganellen: Phäochromozytome, Paragangliome und Phäochromozytom/Paragangliom-assoziierte Syndrome. Projektnummer 107995

Verein für von der von Hippel-Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V.  
Gerhard Alsmeier • Rembrandtstraße 2 • D-49716 Meppen • ☎ 05931-929552  
Email: [info@hippel-lindau.de](mailto:info@hippel-lindau.de) • Internet: [www.hippel-lindau.de](http://www.hippel-lindau.de) und [www.vhl-europa.org](http://www.vhl-europa.org)  
Bankverbindung: Commerzbank Meppen • Konto-Nr.: 57 99 78 800 • BLZ: 266 400 49  
IBAN: DE24 2664 0049 0579 9788 00 • BIC COBADEFFXXX  
Vereinsregister-Nr.: VR 120590 beim Amtsgericht Osnabrück  
Als gemeinnützig durch das Finanzamt Lingen/Ems (St.-Nr. 61/270/06515) anerkannt.

## **I. Krankheitsbeschreibung**



# 1. Übersicht

Prof. Dr. Neumann, Freiburg

Die von Hippel-Lindau-Erkrankung (VHL, von Hippel-Lindau) beruht auf einer Erb-anlagestörung. Zugrunde liegt eine Mutation des sog. VHL-Gens. Diese Erbanlagestörung kann zum einen zu Zellwucherungen, d.h. Tumoren, zum anderen zu Zysten, d.h. flüssigkeitsgefüllten Hohlräumen in vielen Organen führen. Die häufigsten betroffenen Organe bei der VHL-Erkrankung sind die Augen, das Zentrale Nervensystem, die Nieren, die Nebennieren, die Bauchspeicheldrüse (Pankreas), die Innenohren und die Nebenhoden bzw. die breiten Mutterbänder (siehe Tab. 1 Seite 13). Innerhalb dieser Organe sind bestimmte Strukturen schwerpunktartig oder ausschließlich betroffen. So finden sich die Augenveränderungen nur in der Netzhaut (Retina) als Angiome (oder auch Hämangioblastome). Die Nebennierenveränderungen liegen im Nebennierenmark als Phäochromozytome. Im Innenohr ist der Endolymphsack durch Tumoren (ELST) betroffen. Im Zentralen Nervensystem sind die Tumoren als Hämangioblastome meistens im Kleinhirn, Hirnstamm, verlängerten Mark (Medulla oblongata) und im Rückenmark lokalisiert und bilden häufig eine Zyste aus, die oft wesentlich größer als der Tumor sein kann. In der Bauchspeicheldrüse sind flüssigkeitsgefüllte (seröse) Zysten häufig; es kommen jedoch auch Inselzelltumoren vor. In den Nebenhoden und breiten Mutterbändern sind Zellwu-

cherungen und Zysten oft kombiniert, so dass man von Zystadenomen spricht. Typisch für die VHL-Erkrankung sind mehrere (multiple) Tumoren, wobei in paarigen Organen (Augen, Nieren, Nebennieren) auch beidseitige Tumoren häufig sind.

## Ein vielseitiges Krankheitsbild – eine große Herausforderung

Das beschriebene Krankheitsbild ist außerordentlich vielseitig. Es ist somit auch eine große Herausforderung für die betreuenden Ärzte, weil ein Patient in der Regel Probleme hat, zu denen mehrere Fachspezialisten zu Rate zu ziehen sind. Man hat nicht zu Unrecht gesagt, dass die VHL-Erkrankung der Prüfstein ist, an dem sich zeigt, ob ein Zusammenwirken der medizinischen Spezialdisziplinen im Sinne der optimalen Betreuung und Versorgung der betroffenen Patienten sich erzielen lässt. Dies ist das zentrale Problem der Patienten, wie es sich mit ungezählten Krankengeschichten belegen ließe. Einige zentral bedeutsame Gesichtspunkte sollen hier skizziert werden: familiäres Vorkommen, Alter, Geschlecht, Häufigkeit der betroffenen Organe, Schwere der Erkrankung, Diagnose und Klassifikation, Symptome und Therapie.

## Familiäres Vorkommen, Geschlecht und Alter

Die VHL-Erkrankung tritt typischerweise in Familien gehäuft auf. Sie folgt dabei einem sog. autosomal-dominanten Erbgang. Das bedeutet, dass beide Geschlechter betroffen sein können und keine Generation übersprungen wird. Zusätzlich tritt die Erkrankung in der Regel bei den Betroffenen auch klinisch in Erscheinung. Die Ausprägung ist jedoch stark variabel. Schon bei Geburt lässt

sich die Mutation nachweisen. Tumoren treten aber erst mit zunehmendem Alter auf und haben in der Regel frühestens ab dem 5. Lebensjahr Bedeutung. Die meisten Tumoren verursachen zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr Krankheitszeichen (Symptome). Die Ausprägung der Erkrankung ist bei Frauen und bei Männern ohne klinische relevante Unterschiede.

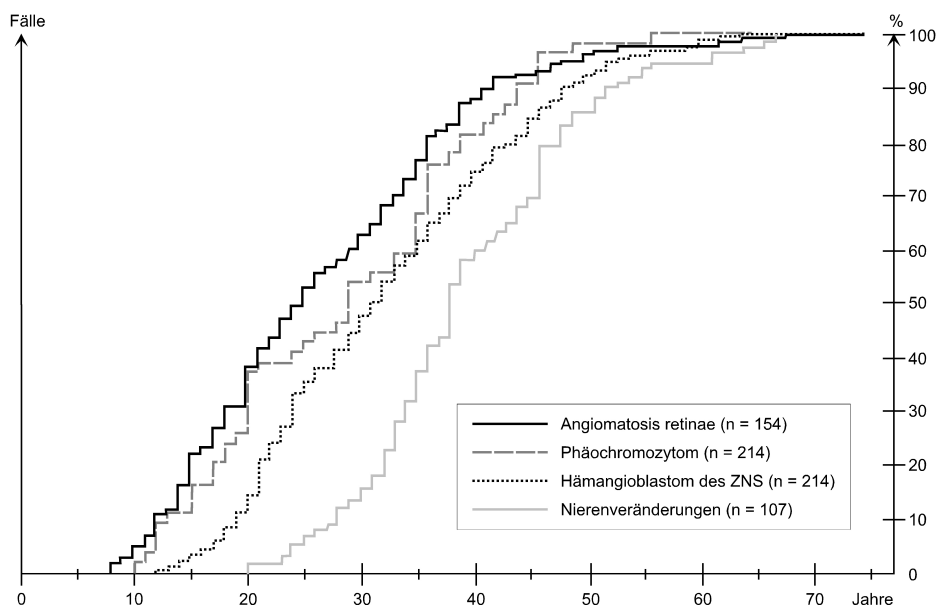


Abb. 1: Altersverteilung der Veränderungen von Augen (Angiomatosis retinae), ZNS, Nieren und Nebennieren (Phäochromozytome) bei 337 Patienten mit Von Hippel-Lindau'scher Erkrankung. Die Kurven stellen eine sog. kumulierte Altersverteilung dar. Man kann entnehmen, mit welcher Wahrscheinlichkeit (%) bei einem bestimmten Alter Veränderungen gesehen wurden.

Die VHL-Erkrankung hat in jeder Familie einen Anfang, d.h. eine Person, bei der sie zum ersten Mal auftritt. Häufig bleibt unklar, wer diese erste Person ist bzw. war. Bei dieser Person ist die Mutation zum ersten Mal vorhanden; solche Patienten nennt man folglich auch Neumutationen. Auch heute werden immer wieder

Neumutationen beobachtet. Bei diesen Patienten wird bedauerlicherweise nicht selten die VHL-Erkrankung recht spät erkannt. Es besteht somit die besondere Herausforderung, bei erstmaligem Auftreten der VHL-typischen Tumoren zu prüfen, ob sie Ausdruck der VHL-Erkrankung sind.

## **Häufigkeit der betroffenen Organe und Schwere der Erkrankung**

Die Häufigkeit der Tumoren ist unterschiedlich in den Untersuchungen, die von großen Zentren vorgelegt wurden, speziell des Freiburger Zentrums, der National Institutes of Health (NIH) der USA in Bethesda, Maryland, der Pariser Gruppe von Stephane Richard und der englischen Gruppe um Eamonn Maher. Bedeutsam ist, dass von Familie zu Familie sich erhebliche Unterschiede für die betroffenen Organe und Unterschiede zum Alter bei Auftreten der Veränderungen auch innerhalb einer Familie zeigen. Tabelle 1 gibt Hinweise hierzu.

Die Häufigkeitsverteilung berücksichtigt nicht die Zahl, die Größe und die Lokalisation der Tumoren. Hiervon hängt jedoch die Schwere der Erkrankung ab. Auch hierbei besteht eine große Variabilität. Die VHL-Erkrankung kann somit als harmlose Anomalie und auch als lebensbedrohende Erkrankung mit allen Zwischenstufen auftreten. Hierin gehen aber auch Behandlungsfolgen ein. Ein allgemeiner Gradmesser zur zusammenfassenden Schwerebeurteilung, in der alle

Einzelmanifestationen eingehen, existiert allerdings nicht.

Neben der punktuellen Beurteilung stellt die dynamische Entwicklung, d.h. die Aktivität der Erkrankung mit der Beurteilung von Tumorwachstum und Neuentstehung von Tumoren einen weiteren Aspekt der Schwere der Erkrankung dar. Bedauerlicherweise sind Voraussagen hierzu schwer möglich. Eine Substanz, anhand deren Konzentration im Blut sich die Schwere der VHL-Erkrankung erkennen ließe, existiert nicht.

## **Diagnose und Klassifikation (Typen) der VHL-Krankheit**

Die Diagnose von Hippel-Lindau-Erkrankung wird anhand klinischer Kriterien, d.h. den Tumormanifestationen und der Familienbefunde gestellt. Zunehmende Bedeutung hat die molekulargenetische Diagnostik erhalten. Heute lassen sich folgende Konstellationen als Minimalkriterien unabhängig voneinander formulieren:

1. Ein(e) Patient(in) mit
  - 1.1. einem Angiom der Retina oder einem Hämangioblastom des ZNS plus
  - 1.2. einem Tumor in Auge, ZNS, Nieren, Nebennieren, Pankreas, Ohr, Nebenhoden / breite Mutterbänder.  
Anstatt dem 2. Tumor können Pankreaszysten stehen.
2. Zwei Blutsverwandte, von denen eine(r) ein retinales Angiom oder ein Hämangioblastom des ZNS aufweist und der (die) zweite ein Kriterium entsprechend 1.2. zeigt.
3. Ein Patient mit einem Kriterium entsprechend 1.2. und einer VHL-Mutation.
4. Ein Mitglied einer VHL-Familie mit nachgewiesener Mutation, wie sie in dieser Familie bekannt ist.



Traditionell unterscheidet man in Typen der VHL-Erkrankung je nach Vorkommen von Phäochromozytomen. Während früher mit bzw. ohne, d.h. ausschließliches Vorkommen bzw. Fehlen von Phäochro-

mozytomen als Kriterien galten, ist dies inzwischen in dominierendem Vorkommen bzw. weitestgehendem Fehlen von Phäochromozytomen revidiert.

Typ 1: VHL (Familien) mit weitestgehendem Fehlen von Phäochromozytomen

Typ 2: VHL (Familien) mit dominierendem Vorkommen von Phäochromozytomen

Typ 2A: VHL (Familien) wie Typ 2 mit weitestgehendem Fehlen von Nierenkarzinomen

Typ 2B: VHL (Familien) wie Typ 2 mit häufigem Auftreten von Nierenkarzinomen

Typ 2C: VHL (Familien) mit dominierendem Auftreten von Phäochromozytomen, aber Fehlen aller anderen Organmanifestationen

### **Symptome und Therapie**

Es gibt keine Symptome, die für die von Hippel-Lindau-Erkrankung insgesamt typisch sind. Die Symptome entstehen vielmehr durch die einzelnen Tumoren in den verschiedenen Organen.

Diagnostik und Therapie richten sich somit auf die Einzelkomponenten aus. Hier folgen alle Möglichkeiten dem technischen Fortschritt der einzelnen Disziplinen. Die VHL-Patienten haben somit an den Entwicklungen der modernen Medizin teilgenommen. Genannt seien Kernspintomographie, atraumatische Neurochirurgie, nierenerhaltende Karzinomchirurgie, endoskopische Nebennierenerhaltende Chirurgie.

Immer noch sind viele Probleme ungeklärt. Von zentralem Interesse ist die Korrektur der genetischen Störung, was immer wieder zu der Frage einer medikamentösen Behandlung führt; eine Antwort ist weiterhin nicht gegeben. Komplika-

kationen mit dauerhaften Gesundheitsstörungen haben ihre Ursache entweder in der Erkrankung selbst oder sind Behandlungsfolge. Erblindung, Lähmungen, neuropathische Schmerzen, Metastasen von Nieren- oder Pankreastumoren stellen weiterhin Herausforderungen für Verbesserungen der Behandlung dar. Ihnen stehen hervorragende Behandlungserfolge gegenüber. In diesem Spannungsfeld steht das Leben der Betroffenen mit ihren Ängsten und Wünschen. Nicht alle Fragen können zur Zufriedenheit der Patienten geklärt werden, weshalb die Einholung von Zweitbeurteilungen, sofern dies gewünscht wird, unterstützt werden sollte. Eine optimale langfristige Betreuung setzt ein Zentrum voraus, in dem eine gute interdisziplinäre Koordination gewährleistet ist und möglichst alle modernen diagnostischen und therapeutischen Verfahren zu Verfügung stehen.

Tabelle 1:

Zielorgane mit häufigen und seltenen Manifestationen der von Hippel-Lindau'schen-Erkrankung im Register für die VHL-Erkrankung des Universitätsklinikums Freiburg (nach Neumann et al. Der Ophthalmologe 2007, modifiziert 2010).

Auge:	Retinale Angiome (Hämangioblastom) <sup>+</sup>	48 %
ZNS:	Hämangioblastom <sup>+</sup>	60 - 80 %
	Astrozytom	0,3 %
Niere:	Nierenkarzinom <sup>+</sup>	25 - 45 %
	Nierenzysten <sup>+</sup>	33 %
Pankreas:	Multiple Zysten <sup>+</sup>	17 - 56 %
	Seröses Zystadenom	1 %
	Inselzelltumor <sup>+</sup>	8 - 17 %
Nebennieren und Paraganglien:	Phäochromozytom <sup>+</sup> (adrenal und extraadrenal)	20 %
Ohr:	Tumor des Endolymphsackes <sup>+</sup>	5 - 10 %
Nebenhoden und Breite Mutterbänder:	Zystadenom <sup>+</sup> und Zysten (bei Männern)	50 %
	Zystadenom <sup>+</sup>	
Hypophyse:	Adenom	0,3 %
Leber:	Zysten	1 %
Milz:	Zysten	0,3 %

Die Prozentangaben beziehen sich auf das Vorkommen im eigenen Patientengut.

+Klassische Läsionen

## Literatur

1. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003;361:2059-67.
2. Maher ER. Von Hippel-Lindau disease. Curr Mol Med. 2004;4:833-42
3. Neumann HPH. Basic criteria for clinical diagnosis and genetic counselling in Von Hippel-Lindau syndrome. VASA 1987;16:220-226
4. Plate KH, Vortmeyer AO, Zagzag D, Neumann HP. WHO Classification of CNS tumors: Von Hippel-Lindau disease and haemangioblastoma. In: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Eds Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK IARC Press Lyon 2007
5. Richard S; French VHL Study Group. Von Hippel-Lindau disease: recent advances and therapeutic perspectives. Expert Rev Anticancer Ther. 2003;3:215-33113

## **2. Betroffene Organe**



## 2.1 Augenveränderungen - Angiomatosis Retinae

PD Dr. Kreusel, Berlin und Prof. Dr. Agostini, Freiburg

### Zusammenfassung

Angiomatosis retinae bezeichnet Gefäßtumoren der Netzhaut, sogenannte kapilläre retinale Angiome. Diese bilden häufig die erste klinische Erscheinung der VHL-Erkrankung und treten bei der Mehrzahl der Betroffenen im Laufe des Lebens auf. Da kapilläre retinale Angiome meistens langsam wachsen und erst spät Symptome wie Sehverschlechterung oder Gesichtsfeldausfall verursachen, können sie durch regelmäßige augenärztliche Vorsorgeuntersuchungen frühzeitig entdeckt und häufig ohne Nachteil für das Sehvermögen behandelt werden. Die Standardtherapie für kleinere Tumoren der mittleren und äußeren Netzhautbereiche ist die Laserbehandlung. Für größere oder komplizierte Angiome bzw. Angiome im Bereich des Sehnervenkopfes stehen verschiedene weitere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.

### Allgemeines

Im Rahmen eines VHL-Syndroms treten kapilläre retinale Angiome (andere Bezeichnungen: retinale Hämangiolastome, Angiomatosis retinae, von Hippel-Tumoren) auf. Diese gutartigen Tumoren bilden sich aus Gefäßzellen der Netzhaut des Auges. Retinale Angiome weisen in ihrer Feinstruktur eine große Ähnlichkeit zu Hämangioblastomen des zentralen Nervensystems auf. Die Angiome bilden sich häufig im Außenbereich (Peripherie)

der Netzhaut (peripheres Angiom), seltener am Sehnervenkopf (juxtapapilläres Angiom). Die Behandlung durch den Augenarzt richtet sich nach der Lokalisation des Angioms.

Das periphere retinale Angiom kann vom Augenarzt meistens anhand seines typischen Aussehens erkannt werden. Ein größeres Angiom sieht in der Regel aus wie eine orangerote Kugel, die von stark erweiterten und geschlängelten Blutgefäßen versorgt wird (Abb. 2).

Kleine Angiome können zunächst wie ein kleiner runder Blutfleck aussehen, ohne dass die zu- und abführenden Gefäße besonders auffallen. Die aus einem größeren Angiom austretende Flüssigkeit kann sich unter der Netzhaut ansammeln und eine Netzhautablösung verursachen (seröse Amotio). Auch kann die Flüssigkeit unter der Netzhaut wandern und dann eine Netzhautschwellung (Ödem) oder Fettablagerungen (Lipidexsudate) bilden. Geschieht dies an der Stelle des schärfsten Sehens (Makulaödem), vermindert sich die Sehschärfe oder es treten verzerrte Seheindrücke auf. Neben der Ansammlung von Flüssigkeit unter der Netzhaut kann es auch zur Ausbildung von Membranen auf der Netzhautoberfläche und im Glaskörperraum kommen, welche den Befund zusätzlich komplizieren.

Ein weniger typisches Erscheinungsbild zeigt das Angiom auf oder unmittelbar neben dem Sehnervenkopf (juxtapapillär)

(Abb. 3). Durch die Nähe des Sehnervenkopfes zur Stelle des schärfsten Sehens kann ein Flüssigkeitsaustritt aus einem juxtapapillären Angiom früh zur Ansammlung von Gewebswasser in der Netzhautmitte und damit zur Sehverschlechterung führen.

### Differentialdiagnostik

Retinale Angiome treten nicht nur im Rahmen eines VHL-Syndroms auf, son-

dern können auch bei sonst gesunden Personen vorliegen (sporadisches Angiom). In diesem Fall findet sich immer nur ein einzelnes Angiom. Sind mehr als ein Angiom am Augenhintergrund zu finden, ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines VHL-Syndroms groß; Zusatzuntersuchungen bei Internisten und Neurologen sowie eine Mutationsanalyse sind dann ratsam.

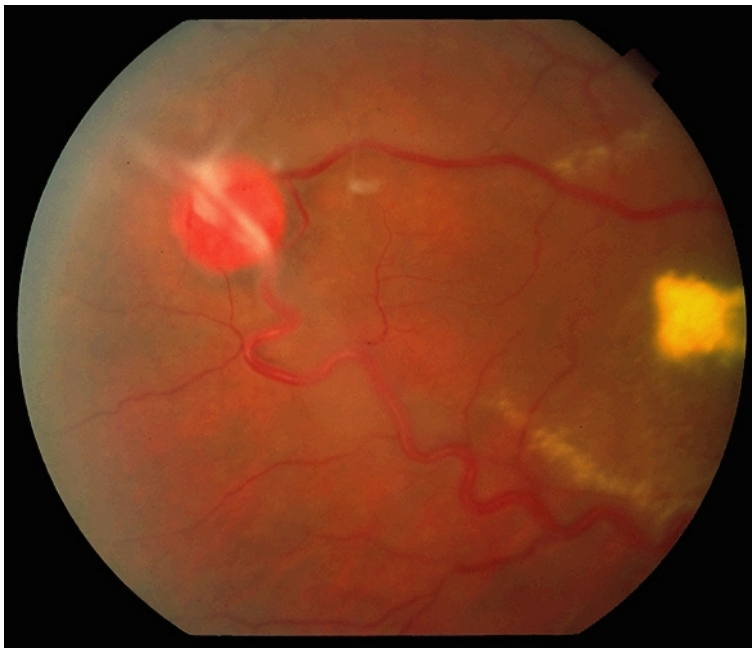


Abb. 2: Großes peripheres retinales Angiom mit ausgeprägt erweiterten und geschlängelten Gefäßen. An der Stelle des schärfsten Sehens (Makula) die am rechten Bildrand zu sehen ist, hat das Angiom zu einer Ablagerung von gelblichen Fettstoffen (Lipiden) geführt, die eine Sehverschlechterung verursachen.

### Vorsorgeuntersuchungen

Augenärztliche Vorsorgeuntersuchungen sollten durch einen Augenarzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Untersuchung und Behandlung von VHL-Patienten hat, da gerade die Entdeckung

kleiner Angiome durch Übung erleichtert wird. Voraussetzung für eine gründliche Untersuchung der Netzhaut ist das Weitstellen der Pupille (Mydriasis) durch pupillenerweiternde Augentropfen. Die Pu-

pillenerweiterung hält etwa 3 bis 4 Stunden an, in dieser Zeit besteht Lese- und Fahruntüchtigkeit. Die Netzhautuntersuchung (Funduskopie) kann dann durch ein Kontaktglas, welches auf die zuvor betäubte Hornhaut aufgesetzt wird, oder durch die „indirekte Funduskopie“ erfolgen. Bei letzterer hält der Untersucher am ausgestreckten Arm eine Lupe vor das Auge des Patienten und schaut mit Hilfe einer Untersuchungsbrille oder der Spaltlampe in das Auge hinein. Die Untersuchungen sollten spätestens mit dem Einschulungsalter beginnen und jährlich wiederholt werden. Größere Abstände sind unzweckmäßig, da die augenärztliche Untersuchung einfach, gefahrlos und preiswert ist. Auch andere Augenerkrankungen, die häufiger als die Angiomatosis retinae sind, werden somit früh er-

kannt und können behandelt werden. Eine Vergrößerung der Intervalle oder völliges Einstellen der Untersuchung im Alter ist nicht zu empfehlen, da sich bei einer kleinen Zahl Patienten auch noch im höheren Alter neue Angiome bilden. Bei verdächtigen Befunden oder nach Behandlungen werden selbstverständlich kurzfristigere Kontrollen festgelegt. Die Diagnose retinaler Angiome erfordert manchmal die Durchführung einer Fluoreszein-Angiografie (FAG). Dabei wird der Farbstoff Fluoreszein in eine Vene gespritzt um dann in alle Blutgefäße des Körpers, also auch in die retinalen Angiome, verteilt zu werden. Mit einem Spezialfilter können die Angiome dann fotografiert und besonders deutlich sichtbar gemacht werden.



Abb. 3: Am Rande des Sehnervenkopfes gelegenes (juxtapapilläres) Angiom. Durch einen Flüssigkeitsaustritt aus dem Angiom ist es zu einer Schwellung der Netzhautmitte (Makulaödem) und dadurch zu einer Sehverschlechterung gekommen.



## Häufigkeit

Ein Angiom der Netzhaut ist bei vielen Menschen mit VHL-Syndrom das erste wahrgenommene Zeichen der Erkrankung. Zum Teil ist dies dadurch bedingt, dass ein retinales Angiom schon erhebliche Beschwerden machen kann, wenn es nur wenig größer als einen Millimeter ist, während andere VHL-Veränderungen wie z.B. Kleinhirn- oder Rückenmarkshämangioblastome dieser Größe noch nicht

einmal sicher mit der Kernspintomographie nachweisbar sind, geschweige denn irgendwelche Ausfälle verursachen. Der Zeitpunkt des ersten Auftretens retinaler Angiome kann innerhalb einer betroffenen Familie sehr unterschiedlich sein. Erstmals entdeckt werden sie am häufigsten zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Angiome der Netzhaut können jedoch schon beim Kleinkind auftreten.



Abb. 4: Augenhintergrund unmittelbar nach Laserung dreier kleiner Angiome. Die Lasereffekte erscheinen zunächst weißlich bis sich nach etwa 14 Tagen eine pigmentierte Narbe ausbildet wie sie im oberen Bildbereich zu erkennen ist.

## Therapie

Das häufigste Problem bei großen oder sehr zentral gelegenen Tumoren ist die schleichend einsetzende und schmerzlose Sehverschlechterung; der Patient sieht auf dem betroffenen Auge „nebelig“. Seltener ist der Ausfall des peripheren Gesichtsfeldes durch eine Netz-

hautablösung das erste Symptom eines Angioms. Da Angiome nur langsam wachsen, steht in der Regel ein längerer Zeitraum zur Verfügung, um ein Angiom durch eine Routineuntersuchung schon dann zu entdecken, wenn es noch klein ist und keine Beschwerden macht. Zwar

gibt es Angiome, die nachweislich über einen langen Zeitraum nicht wachsen und also auch keine Probleme verursachen, aber für die Mehrzahl der Angiome ist davon auszugehen, dass ein Wachstum erfolgen wird. Daher ist eine sofortige Behandlung eines neu entdeckten Angioms anzustreben. Ausgenommen hiervon sind Angiome am Sehnervenkopf und unter Umständen auch die sehr seltenen Angiome an der Stelle des schärfsten Sehens.

Die Standardtherapie für kleine periphere Angiome ist die Laserbehandlung (Laserkoagulation). Dabei wird durch einen Laserstrahl ein Wärmeeffekt im Bereich des Angioms erzeugt und dieses zerstört. An der Stelle des Angioms bildet sich dann eine Narbe welche das Sehen in der Regel nicht stört. Während bei kleinen Angiomen in der Regel eine einmalige Laserbehandlung für eine vollständige Vernarbung ausreichend ist, können bei größeren Angiomen mehrere Laserbehandlungen erforderlich sein. Eine wichtige Voraussetzung für die Entdeckung kleiner, peripherer Angiome ist - wie zuvor besprochen - die regelmäßige Voruntersuchung durch einen mit dem Krankheitsbild vertrauten Augenarzt.

Ist ein Angiom für eine Laserbehandlung zu groß, kann eine Kältebehandlung (Kryotherapie) oder eine Rutheniumapplikatorbestrahlung sinnvoll sein. Ein Rutheniumapplikator ist ein radioaktiv beschichtetes Metallplättchen von der Größe einer Münze. Dieses wird an der Stelle des Angioms auf den Augapfel aufgebracht, dort für einige Tage belassen und bewirkt eine Bestrahlung des Angioms unter Schonung anderer Struk-

turen des Auges. In den folgenden Wochen und Monaten kommt es dann zu einer langsamen Vernarbung des Angioms. Die Rutheniumapplikatorbestrahlung ist komplikationsärmer und effektiver bei der Behandlung größerer peripherer Angiome als die Laser- oder Kryotherapie, steht aber nur in wenigen spezialisierten Zentren (Essen, Berlin) zur Verfügung.

Im Falle des Vorliegens oder Eintretens einer Netzhautablösung, bei Sehverschlechterung durch ein Häutchen (Membran) auf der Netzhautoberfläche oder bei einer Glaskörperblutung kann eine Operation mit Entfernung des Glaskörpers (Vitrektomie) erforderlich sein. Mit diesem Verfahren kann direkt an der Netzhautoberfläche operiert werden, um Membranen von der Netzhaut zu entfernen oder auch Flüssigkeit unter der Netzhaut abzusaugen. Abschließend kann ein Ersatz des Glaskörpers durch Silikonöl erforderlich werden, welches die Netzhaut dauerhaft an der Unterlage hält und so eine erneute Netzhautablösung verhindert. Eine Vitrektomie wird nur bei schwierigen Fällen einer Angiomatosis retinae durchgeführt, sie kann in solchen Fällen das Sehvermögen stabilisieren und eine Erblindung verhindern.

Eine Sonderstellung nimmt das Angiom am Sehnervenkopf ein (juxtapapilläres Angiom). Durch seine Lage gestaltet sich die Behandlung schwierig, denn es besteht bei jeder Behandlungsart immer auch ein Risiko den Sehnerven zu schädigen und dadurch eine Sehverschlechterung und Gesichtsfeldausfälle zu verursachen. Juxtapapilläre Angiome werden erst dann behandelt, wenn sie Beschwer-

den verursachen. Es gibt vielfältige Vorschläge zur Behandlung dieser Angiome, so z.B. die Laserbehandlung, die photodynamische Therapie (PDT; eine Behandlung mittels eines lichtempfindlichen Medikamentes welches als Infusion verabreicht wird, sich im Angiom anreichert und dann durch einen Laserstrahl aktiviert wird), die Vitrektomie oder die Protonenbestrahlung (Bestrahlung mit einem Teilchenstrahl von außen), ohne dass man eine generelle Empfehlung abgeben könnte. Behandlungsansätze mit Medikamenten, die das Gefäßwachstum hemmen und in das Auge oder als Infusion gegeben werden, sind bisher Einzelfällen

ohne andere Therapiemöglichkeit vorbehalten und ersetzen die etablierten Behandlungsmöglichkeiten nicht.

Bei der Wahl des Therapieverfahrens ist die Erfahrung des Behandlers entscheidend und die Behandlung sowohl juxta-papillärer als auch größerer peripherer Angiome sollte Augenärzten vorbehalten bleiben, die Erfahrungen mit einer größeren Anzahl VHL-Patienten haben. Bei Einhaltung regelmäßiger Kontrolluntersuchungen und frühzeitiger Behandlung neuer Angiome lässt sich eine schwerwiegende Sehverschlechterung durch die Angiomatosis retinae meistens verhindern.

## Literatur

1. Salazar FG, Lamiell JM. Early identification of retinal angiomas in a large kindred von Hippel-Lindau disease. Am J Ophthalmol. 1980 Apr;89(4):540-5
2. Karsdorp N, Elderson A, Wittebol-Post D, Hene RJ, Vos J, Feldberg MA, et al. Von Hippel-Lindau disease: new strategies in early detection and treatment. Am J Med. 1994 Aug;97(2):158-68
3. Kreusel KM, Bornfeld N, Lommatzsch A, Wessing A, Foerster MH. Ruthenium-106 brachytherapy for peripheral retinal capillary hemangioma. Ophthalmology. 1998 Aug;105(8):1386-92
4. Webster AR, Maher ER, Moore AT. Clinical characteristics of ocular angiomatosis in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. Arch Ophthalmol. 1999 Mar;117(3):371-8
5. Junker B, Schmidt D, Agostini HAT. Angiomatosis retinae. Ophthalmologe 2007; 104: 107-113

## 2.2 Hämangioblastome des Zentralnervensystems

PD Dr. Gläsker, Freiburg; PD Dr. Nakamura, Hannover; Prof. Dr. van Velthoven, Freiburg

### Zusammenfassung

Hämangioblastome sind gutartige Tumoren des Zentralen Nervensystems (ZNS), die hauptsächlich in der hinteren Schädelgrube (Kleinhirn und Hirnstamm) und im Rückenmark auftreten. Sie gehören zu den häufigsten Tumoren des VHL-Spektrums. Bei Kleinhirntumoren stehen Koordinationsstörungen und Hirndrucksymptomatik (Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen) im Vordergrund. Rückenmarkstumoren verursachen häufig zunächst Gangstörungen, später Lähmungserscheinungen. Häufig bilden die Tumoren zystische Formationen (flüssigkeitsgefüllte Hohlräume) aus. Durch die kräftige Kontrastmittelaufnahme sind die Tumoren in der Kernspintomographie (MRT) meist gut zu erkennen.

Asymptomatische größenkonstante Tumoren sollten jährlich kontrolliert werden, wohingegen symptomatische oder wachsende Tumoren operativ entfernt werden sollten. Beim Auftreten von Hirndruckzeichen ist eine dringliche Operation erforderlich. Die Kernspintomographie ist am besten für die Verlaufskontrollen geeignet.

### Definition

Hämangioblastome sind gutartige Tumoren des Zentralen Nervensystems (Weltgesundheitsorganisation, WHO Grad I) und treten zumeist im Bereich der hinteren Schädelgrube und des Rückenmarks

auf. Die Tumoren bestehen aus einem dichten Netzwerk kleinster Gefäße und dazwischen liegenden „Stromazellen“, welche die eigentlichen Tumorzellen darstellen. Nach der WHO-Klassifikation sind Hämangioblastome als „Tumoren ungeklärten Ursprungs“ eingestuft, obgleich sich in den letzten Jahren Hinweise häufen, dass sie von embryonalen Hämangioblasten abstammen. Dabei handelt es sich um unreife embryonale Zellen, die sich in Gefäßzellen oder Blutzellen entwickeln können. Beide Differenzierungsprozesse sind auch im Tumorgewebe von Hämangioblastomen zu finden.

### Häufigkeit

Hämangioblastome im zentralen Nervensystem treten bei 60-80 Prozent aller VHL-Betroffenen auf. Sie sind somit für VHL-Betroffene eine häufige Erscheinung. In der Allgemeinbevölkerung sind sie jedoch selten, da sie nur 1-2 Prozent aller Tumoren des Zentralen Nervensystems ausmachen.

7-10 Prozent aller Tumore, die im Kleinhirn entstehen, sind Hämangioblastome; im Rückenmark sind es nur 2-3 Prozent aller primären Rückenmarkstumore. Mit 44-72 Prozent ist das Kleinhirn am häufigsten betroffen. Im Rückenmark sind sie mit 13-50 Prozent und im Hirnstamm mit 10-20 Prozent vertreten. Im Großhirn kommen sie deutlich seltener vor (unter 1 Prozent in früheren Untersuchungen). Durch die modernen diagnostischen Ver-

fahren werden diese jedoch zunehmend häufiger erkannt (11 Prozent in einer kürzlich publizierten US-amerikanischen Serie). Dabei ist der Hypophysenstil, also die Verbindung zwischen der Hirnanhangsdrüse und dem Gehirn, unter den Hämangioblastomen im Großhirn am häufigsten betroffen.

Hämangioblastome treten mit bis zu 80 Prozent sporadisch (nicht erblich) auf; nur 20 Prozent sind VHL bedingt. Sporadische Hämangioblastome treten ca. 10-15 Jahre später auf. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Bei den sporadischen Hämangioblastomen handelt es sich meist um einzelne Tumoren während bei VHL-Betroffenen oft mehrere Tumoren vorkommen.

## Symptome

Die Symptome oder Krankheitszeichen bei Hämangioblastomen können grundsätzlich durch Druck auf das umliegende Gehirn- oder Rückenmarksgewebe oder durch Behinderung der Zirkulation des Nervenwassers (Liquor) hervorgerufen werden. Dabei können nicht selten bereits kleine Hämangioblastome aufgrund einer größer werdenden Zyste, die mit dem Tumor häufig zusammen auftritt, Beschwerden verursachen. Wachsen die Hämangioblastome im Kleinhirn, treten Kopfschmerzen, Gleichgewichtsstörungen und Ataxie (Störung der Bewegungskoordination) auf. Bei größeren Tumoren oder Zysten kann es zum Stau von Nervenwasser (Liquor) im Kleinhirn kommen, welches dann zu einem Hydrozephalus (Wasserkopf) führt. Häufige Symptome sind dann Übelkeit und Erbrechen. Im Hirnstamm können bereits klei-

ne Hämangioblastome Probleme verursachen. Das Hämangioblastom kann auf die Nervenbahnen drücken und zu Hirnnervenstörungen, Schluckstörungen sowie Lähmungen an Arm und/oder Bein sowie zu Husten und Schluckauf führen. Auch hier können Gangstörungen und Ataxie auftreten.

Hämangioblastome im Rückenmark können, auch gelegentlich bedingt durch eine zusätzliche Aufweitung des Zentralkanals (Syrinx), Beschwerden wie z.B. Gefühlsstörungen und Hautempfindlichkeitsstörungen verursachen. Durch Störung des Informationsflusses innerhalb des Rückenmarkes kann es zu Gangstörungen oder Lähmungen und zu Schwäche in der Muskulatur kommen.

## Diagnostik

Für die Diagnostik kommen entweder die Computertomographie (CT) oder die Kernspintomographie (Magnetresonanztomographie abgekürzt MRT oder MRI) in Frage. Die beste Nachweismethode ist die Kernspintomographie unter Verwendung des Kontrastmittels Gadolinium (Abb. 5 und 6). Mit der Kernspintomographie können Bilder in mehreren Schnittebenen erstellt werden, die eine genaue Beurteilung ermöglichen. Eine Darstellung der Gehirngefäße mittels Kontrastmittel ist mit der cerebralen Katheterangiographie möglich. Diese ist jedoch bei Hämangioblastomen nur selten notwendig.

## Verlauf

Hämangioblastome zeigen einen für Tumoren ungewöhnlichen Spontanverlauf. Es wechseln sich Phasen von Wachstum

mit Ruhephasen ab. Hämangioblastome haben eine starke Neigung, Zysten auszubilden. Die Zysten werden dabei meist größer als der eigentliche Tumor. Sie sind meist für das Auftreten von Symptomen verantwortlich. In seltenen Fällen können sich Hämangioblastome diffus über das gesamte Rückenmark ausbreiten, ein Phänomen, das als Hämangioblastomatose bezeichnet wird.

### Therapie

Die beste verfügbare Therapie ist die mikrochirurgische Tumorentfernung. Die Operation hat die geringste Rezidivrate, d.h. Tumore treten nach einer Operation am wenigsten häufig an dieser Stelle wieder auf und verursachen selten bleibende Behinderungen. Für inoperable Tumoren oder Patienten in schlechtem Allgemeinzustand kann die Strahlentherapie

(z.B. „Gamma-Knife“) eine Alternative darstellen. Anhand der aktuellen Studienlage ist jedoch unklar, inwieweit diese Behandlungsform tatsächlich für Hämangioblastome wirksam ist. In den veröffentlichten Studien stellen einige behandelte Tumoren das Wachstum ein, während andere weiter wachsen. Ferner ist zu beachten, dass durch die Strahlentherapie nur der solide Tumor und nicht die zystische Komponente behandelt werden kann. Medikamentöse Therapiealternativen befinden sich im experimentellen Stadium.

### OP-Indikation

Alle symptomatischen Hämangioblastome sowie alle Tumoren, die einen deutlichen raumfordernden Effekt im Bereich der hinteren Schädelgrube haben, sollten operativ entfernt werden.

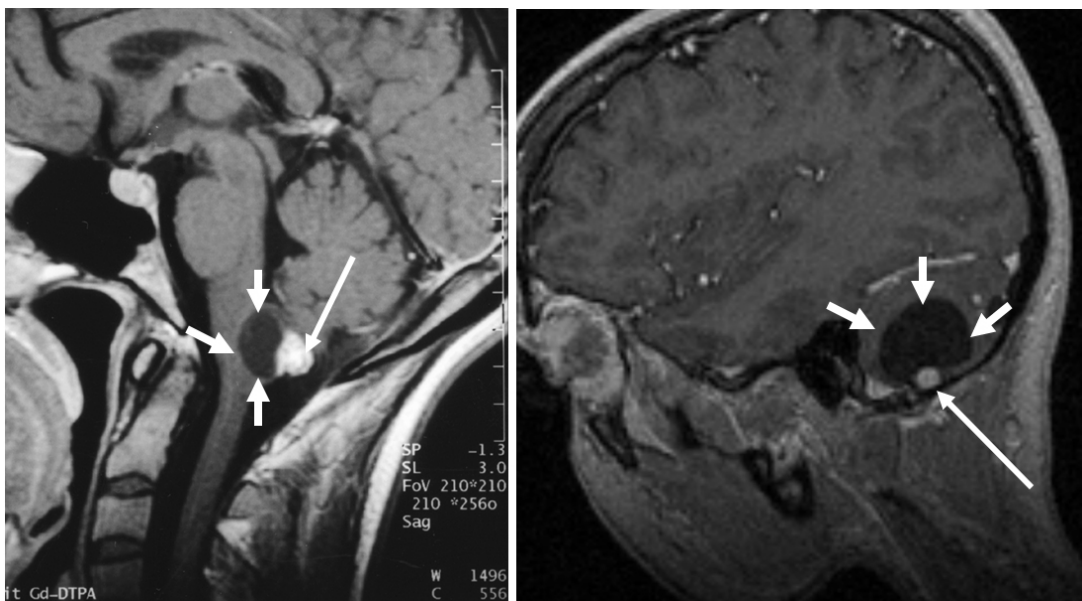


Abb. 5: Klassische Hämangioblastome im Hirnstamm (links) und Kleinhirn (rechts). In der Kernspintomographie stellen sich die Tumoren als eine zystische Formation (kurze Pfeile) mit soliden kräftig Kontrastmittel aufnehmendem Tumorknoten in der Zystenwand (lange Pfeile) dar.

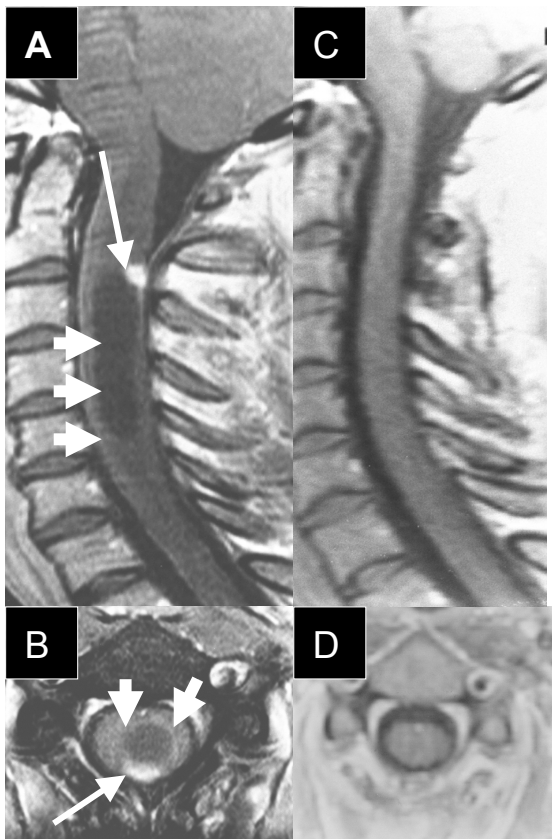


Abb. 6: A, B) Klassisches Hämangioblastom im Rückenmark (langer Pfeil) mit assoziierter Zyste (kurze Pfeile). (A Längsschnitt, B Querschnitt). C, D) Nach operativer Entfernung des Tumorknotens verschwindet die Zyste von selbst.

Wie jedoch mit Tumoren verfahren werden soll, die ein Größenwachstum zeigen, jedoch noch keine Symptome hervorrufen, wird kontrovers diskutiert. Einige Autoren empfehlen abzuwarten, bis Symptome entstehen, und erst dann zu operieren, während andere Autoren die Operation wachsender Tumoren vor der Entwicklung von Symptomen empfehlen. Dies wird damit begründet, dass einerseits die Operationen im Allgemeinen ohne bleibende Schäden durchführbar sind und andererseits die durch einen wachsenden Tumor verursachten Behinderun-

gen durch eine OP nicht mehr rückgängig gemacht werden können. Die Entscheidung zur Operation sollte individuell in Abhängigkeit von der speziellen Situation des Patienten und der Erfahrung des Operateurs erfolgen.

### Operative Besonderheiten

Besonders bei Rückenmarkstumoren ist es sinnvoll, die Patienten wenige Tage vor der Operation mit Kortison (z.B. Dexamethason 3 x 2 mg) vorzubehandeln. Bei sehr großen soliden Tumoren wird eine präoperative Embolisation (künstlicher Verschluss von Blutgefäßen vor der Operation durch kleine Partikel aus Plastik oder anderen Stoffen vor der Operation) empfohlen. Bei zystischen Veränderungen im Kleinhirn oder Rückenmark sollte immer der ursächliche solide Tumorknoten identifiziert und entfernt werden. Danach verschwindet die Zyste von selbst (siehe Abb. 6). Während der Operation von Tumoren im Rückenmark oder Hirnstamm sollte die Funktionsfähigkeit der Nervenbahnen kontinuierlich durch intraoperatives elektrophysiologisches Monitoring gemessen werden. Nach Operationen solcher Tumoren treten gelegentlich dennoch vorübergehende Gangstörungen auf, die im Rahmen einer Rehabilitation behandelt werden sollten. Ferner wird in einigen Fällen eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit nach Operation eines Rückenmarktumors beobachtet. Die Anwendung intraoperativer Navigationssysteme ist im Allgemeinen nicht notwendig, da sich die Tumoren meist problemlos über die Zyste oder intraoperativen Ultraschall rasch finden lassen.

### Früherkennung und Prävention

20 Prozent aller Patienten mit Hämangioblastomen haben die VHL-Krankheit. Daher wird ein Gentest bei allen Patienten mit Hämangioblastomen empfohlen. Alle Patienten mit von Hippel-Lindau-Krankheit sollten einmal pro Jahr eine Kernspintomographie des ZNS zur Verlaufskontrolle durchführen lassen.

### Empfehlungen für die Verlaufskontrollen

Asymptomatische Hämangioblastome, die größenkonstant sind, sollten grundsätzlich in 12-monatigen Abständen kontrolliert werden. Wachsende Tumoren sollten – sofern sie nicht operiert werden – engmaschiger kontrolliert werden. Im Allgemeinen genügen 6-monatige Kontrollen. In einigen Fällen (z.B. raumfordernde Prozesse in der hinteren Schädelgrube) sollten die Intervalle aber nicht länger als 3 Mo-

nate sein. Die Kontrollen sollten mittels Kernspintomographie erfolgen. Es werden mindestens folgende Sequenzen der MRT benötigt: Eine axiale T1 und T2 des Kopfes, eine triplanare T1 des Kopfes mit Kontrastmittel, eine sagittale T1 und T2 des Rückenmarks und eine sagittale T1 des Rückenmarks mit Kontrastmittel mit axialen Schichtungen in den tumorösen Arealen.

### Differentialdiagnose

Hämangioblastome im Kleinhirn können dem pilozytische Astrozytom ähnlich sein, einem langsam wachsenden Hirntumor, der vor allem bei Kindern und jungen Erwachsenen auftritt. Hämangioblastome mit Ausbildung einer Syrinx im Rückenmark können Astrozytomen oder Ependymomen ähneln.

### Literatur

1. Gläsker, S., Li, J., Xia, J.B., Okamoto, H., Zeng, W., Lonser, R.R., Zhuang, Z., Oldfield, E.H., and Vortmeyer, A.O., Hemangioblastomas share protein expression with embryonal hemangioblast progenitor cell. *Cancer Research*, 2006. 66(8): p. 4167-4172.
2. Madhusudan, S., Deplanque, G., Braybrooke, J.P., Cattell, E., Taylor, M., Price, P., Tsaloumas, M.D., Moore, N., Huson, S.M., Adams, C., Frith, P., Scigalla, P., and Harris, A.L., Antiangiogenic therapy for von Hippel-Lindau disease. *JAMA*, 2004. 291(8): p. 943-4.
3. van Velthoven, V., Reinacher, P.C., Klisch, J., Neumann, H.P., and Gläsker, S., Treatment of intramedullary hemangioblastomas, with special attention to von Hippel-Lindau disease. *Neurosurgery.*, 2003. 53(6): p. 1306-13.
4. Vortmeyer, A.O., Gnarr, J.R., Emmert-Buck, M.R., Katz, D., Linehan, W.M., Oldfield, E.H., and Zhuang, Z., von Hippel-Lindau gene deletion detected in the stromal cell component of a cerebellar hemangioblastoma associated with von Hippel-Lindau disease. *Hum Pathol*, 1997. 28(5): p. 540-3.
5. Wanebo, J., Lonser, R., Glenn, G., and Oldfield, E., The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*, 2003. 98(1): p. 82-94.



## 2.3 Nierenkarzinom und Nierenzysten

Dr. Jilg und Prof. Dr. Schultze-Seemann, Freiburg; Dr. Roos und Prof. Dr. Thüroff, Mainz

### Zusammenfassung

Die Manifestationen der VHL-Erkrankung in der Niere sind Nierenzysten und klar-zellige Nierenzellkarzinome. 25-45 Prozent der Genträger entwickeln Nierentumoren, beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Das Diagnosealter liegt in der Regel vor dem 40. Lebensjahr. Das Wachstum der meisten Tumoren ist langsam. Hat der größte Tumor einen Durchmesser von 4 cm erreicht, so sollte die vollständige Entfernung aller Tumoren unter Erhalt der Niere angestrebt werden. Damit soll eine Metastasierung verhindert werden und die Nierenfunktion erhalten bleiben. Das Nachsorgeintervall beträgt 12 Monate, in der Regel sollten MRT Untersuchungen erfolgen. Medikamentöse Therapien sind nur bei Metastasen indiziert. Zunehmend etablieren sich alternative Verfahren zur Operation, bei denen die Tumoren thermisch zerstört werden (Radiofrequenzablation, Kryotherapie).

### Einleitung

Der Mensch hat normalerweise zwei Nieren die im rückwärtigen Bauchraum gelegen sind und eine Längsausdehnung von ca. 11-12 cm haben (Abb. 7). Sie dienen der Entgiftung des Körpers und haben eine zentrale Rolle im Rahmen der Regulation des Wasser- und Mineralsalzhaushaltes. Bei den typischen Veränderungen, die im Rahmen der von Hippel-Lindau-Erkrankung auftreten, handelt es

sich um Nierenzysten, ebenso wie um solide Nierentumoren (Nierenzellkarzinome). Beide Veränderungen der Nieren kommen nicht ausschließlich bei der VHL-Erkrankung vor. Auch in der Normalbevölkerung ist das Risiko im Laufe des Lebens einzelne oder mehrere Nierenzysten zu entwickeln ca. 20 Prozent, wobei das Risiko mit dem Alter zunimmt. Bei Nierenzysten handelt es sich prinzipiell um harmlose zystische Veränderungen, die eine klare bernsteinfarbene Flüssigkeit enthalten. Bösartige Entartungen sind im Rahmen einfacher Nierenzysten bei der Normalbevölkerung sehr selten. Im Rahmen von Krankheitsbildern, wie der VHL-Erkrankung, sind Nierenzysten eine typische Vorstufe oder ein Begleitphänomen von bösartigen Nierentumoren. Das Risiko in der gesunden Bevölkerung im Laufe des Lebens einen Nierentumor (meist Nierenzellkarzinom) zu entwickeln, liegt bei 1,3 Prozent (life time risk). Damit ist er ein eher seltener Tumor, der mit einem Häufigkeitsgipfel um das 62. Lebensjahr auftritt. Nierenzellkarzinome sind Tumoren, die ihren Ursprung vom so genannten Tubulus-Apparat oder dem Sammelrohrsystem nehmen. Auch bei Patienten, die nicht von der VHL-Erkrankung betroffen sind, entstehen die Nierentumoren interessanterweise in 80 Prozent durch eine Spontanmutation oder durch den Verlust des von Hippel-Lindau-Gens. Insofern ist hier der gleiche genetische Mechanismus wie bei

der VHL-Erkrankung gegeben, mit dem Unterschied, dass es sich um eine nicht erbliche, spontane genetische Veränderung handelt. Solch eine Veränderung wird als sporadisch bezeichnet.

Der Tumortyp, der sich bei der VHL-Erkrankung entwickelt, ist klarzellig. Im Unterschied zur Normalbevölkerung entwickeln VHL-Patienten solche Tumoren im Durchschnitt 20 Jahre früher. Im Gegensatz zu den sporadischen Nierentumoren werden solche Tumoren als hereditäre (vererbliche) Nierentumoren bezeichnet.

Die Tumoren entwickeln sich in der Regel in Zysten (Abb. 8), in denen sie eine Zeitlang unentdeckt wachsen können und insbesondere von unerfahrenen Radiologen als einfache oder sog. komplizierte Zysten bezeichnet werden. Komplizierte Zysten unterscheiden sich von normalen Zysten durch eine verstärkte Randsaumbildung, Kalkeinlagerung und feine unterteilende Membranen (Abb. 8-rechts). Mit entsprechender Erfahrung lassen sich Tumoren in Zysten durch MRT oder CT jedoch gut diagnostizieren.

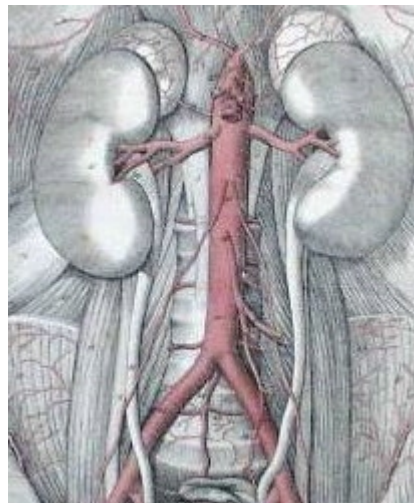


Abb. 7: Schematische Darstellung der Lage der Nieren im rückwärtigen Raum in Bezug zur Hauptschlagader des Körpers (Aorta).

### **Diagnostik der VHL-Nierenveränderungen**

Prinzipiell sind sowohl Nierenzysten wie Nierentumoren im Ultraschall sehr gut darstellbar. Da jedoch bei den VHL-Patienten der Zysten- und Tumoranteil nach eigenen Untersuchungen zum Teil bis 97 Prozent des Nierengewebes ausmachen kann, ist hier den so genannten Schnitt-

bildverfahren der Vorzug gegeben. Dies sind die Computertomographie oder die Kernspintomographie des Bauchraumes. Wann immer es möglich ist, sollten für die vergleichenden Untersuchungen Kernspintomogramme herangezogen werden, da sie eine Abbildung in allen

drei Ebenen liefern und ohne jede Strahlenbelastung für die Patienten sind. Hierbei kann sehr klar zwischen zystischen und soliden Veränderungen unterschieden werden (Abb. 9).

Nierentumoren sind bereits ab einer Größe von etwa 5 mm zu erkennen. Aufgrund vergleichender Untersuchungen, die in der Regel in 12 Monatsabständen durchgeführt werden, können unter Heranziehung entsprechender Volumenbe-

rechnungen die Tumorverdopplungszeit und die Wachstumsgeschwindigkeit berechnet werden. Ist eine Metastasensuche notwendig, so ist im Bauchraum die MRT-Untersuchung zum Ausschluss von Lymphknoten- oder Lebermetastasen von exzellenter Qualität. Für eine Suche nach Metastasen in den Lungen kommt eine Computertomographie des Brustraums ohne Kontrastmittel zur Anwendung.



Abb. 8; Links: Darstellung mehrerer normaler Nierenzysten (schwarze Kreise) im Ultraschall. Rechts: Darstellung einer komplizierten Zyste (Z, Bosniak II), mit Septierungen und Kalkeinlagerungen.

### Biologie der Nierentumoren

Die meisten Nierenzellkarzinome wachsen, sofern sie überhaupt wachsen, langsam mit einer durchschnittlichen Wachstumsrate von ca. 0,3 cm pro Jahr. Insgesamt ist relativ wenig über die Wachstumsgeschwindigkeit der Nierenzellkarzinome bekannt, die sich in kleineren Studien oftmals nicht von den gutartigen Tumoren unterscheidet. Generell zeichnen sich die Nierenzellkarzinome dadurch aus, dass sie keinerlei Frühsymptome verursachen. Durch die Lage im hinteren

Bauchraum sind sie im Frühstadium weder tast- noch sichtbar. Sie können eine erhebliche Größe annehmen, bevor sie zu lokalen Problemen führen. Heute werden die meisten Tumoren in einem symptomfreien Stadium zufällig im Rahmen einer durchgeführten Ultraschall-, Computertomographie- oder Kernspintomographieuntersuchung aufgedeckt.

Dies hat auch zu einem durchgreifenden Wandel der Therapie geführt, da Tumoren in frühen Stadien mit einer deutlich

besseren Prognose einhergehen und häufig in Abhängigkeit der Tumorlokalisation eine Organerhaltung möglich ist. Aus einer großen Serie in der Freiburger Klinik konnte bis in die frühen 1990er Jahre der Eindruck gewonnen werden, dass das Metastasierungsrisiko der sporadischen Nierentumoren jenseits der Größe von 4 cm Durchmesser deutlich ansteigt, während bei den VHL-Patienten in der Regel Metastasierungen erst ab einer Tumorgöße von 7 cm auftraten. Diese grundsätzliche Einschätzung konnte in den vergangenen Jahren bestätigt werden. Im Einzelfall hängt jedoch das Metastasierungsrisiko wesentlich stärker von der so genannten Tumorverdopplungszeit, also dem Wachstumsverhalten

der Tumoren, ebenso wie der Lage (zentral gegenüber oberflächlich gelegenen) ab. Aufgrund der vergleichenden Arbeit der sporadischen Tumoren mit den VHL-Tumoren wurde die Entscheidung getroffen, bei den VHL-Patienten einen operativen Eingriff erst dann anzustreben, wenn der größte Tumor 4 cm Durchmesser beträgt. Im Einzelfall sollte eine solche Entscheidung heute eher vor dem Hintergrund des Tumorwachstums überdacht werden und der Interventionszeitpunkt ggf. vorverlegt werden. Schnell wachsende, zentral gelegene Tumoren sollten möglichst schnell operiert werden, um den Verlust an gesundem Nierengewebe möglichst gering zu halten.

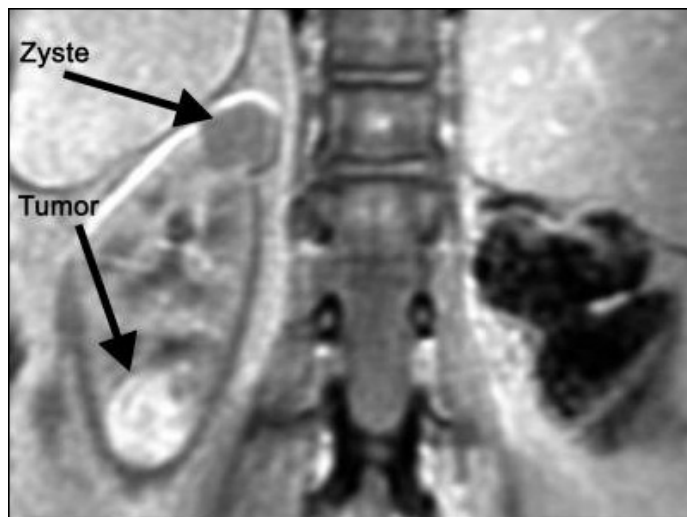


Abb. 9: MRT eines VHL-Patienten

### Therapie der Nierentumoren

Die Therapie der Nierentumoren ist grundsätzlich operativ, da Nierenzellkarzinome weder strahlensensibel sind, noch auf eine Chemotherapie ansprechen. Eine medikamentöse Therapie ist

den metastasierten Nierentumoren vorbehalten, da die Substanzen, die das Wachstum der Nierentumoren hemmen, erhebliche Nebenwirkungen hervorrufen können. Nebenwirkungen, Therapiever-

sagen, Resistenzbildung und nur zeitlich eingeschränktes Ansprechen der Tumoren auf die medikamentöse Therapie, stehen einer Langzeittherapie entgegen. Des Weiteren kommt es nicht selten zu einem „Aufholwachstum“ nach Absetzen der Behandlung. Langzeitbeobachtungen

fehlen gänzlich, so dass außerhalb von Studien prinzipiell operablen VHL-Patienten von solchen Therapien abgeraten werden muss. Daher genießt das operative Vorgehen (Entfernung der Nierentumoren) unverändert oberste Priorität.

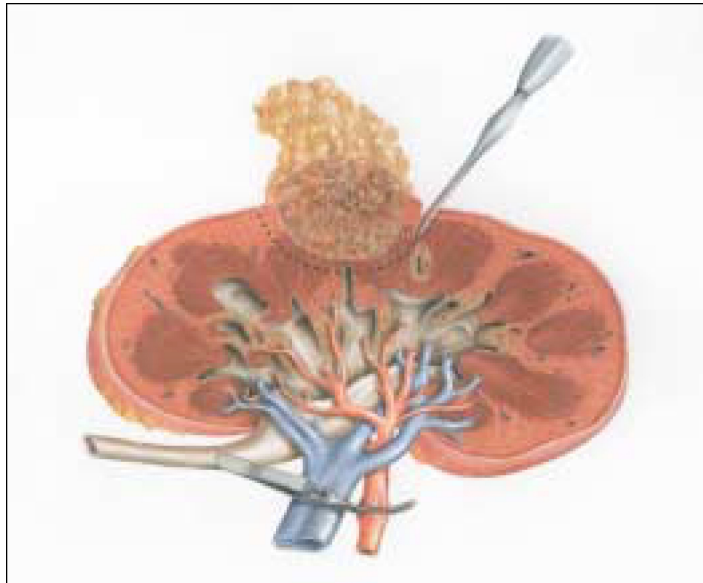


Abb. 10: Schematische Darstellung der Entfernung eines am Rande der Niere gelegenen Tumors.

Die Nierenzellkarzinome werden heute in ca. 50 Prozent auch bei sporadisch auftretenden Karzinomen in Abhängigkeit der Lokalisation und der Größe mit einem kleinen Randsaum an normalen Nierenparenchym (Sicherheitsabstand) organerhaltend operiert, dabei wird im Fall eines sporadischen Nierenzellkarzinoms in der Regel nur der vorhandene solitäre Tumor entfernt (Abb. 10).

Auch bei VHL-Patienten ist die operative Therapie der Eckpfeiler der Behandlung der Nierenzellkarzinome, wobei VHL-Patienten in der Regel mehrere Tumoren haben können. Einzelne Raumforderungen sind die Ausnahme, damit ist das

operative Vorgehen komplexer. Da meist zusätzliche zahlreiche Nierenzysten vorliegen, in denen sich kleinste Nierenzellkarzinome bereits verbergen können, sollte auch der Versuch unternommen werden, die Mehrzahl der zystischen Veränderungen operativ zu entfernen. Da die Veränderungen in der Regel in beiden Nieren auftreten können, sollte grundsätzlich immer angestrebt werden eine organerhaltende Operation durchzuführen.

Für die organerhaltende Operation ist eine vorübergehende Unterbrechung der Blutzufuhr notwendig, jene sollte eine Dauer von 30 bis 60 Minuten nicht über-

schreiten. Im Falle einer längeren Unterbrechung der Blutzufuhr geht die Organfunktion unwiderruflich verloren. Bei der laparoskopischen Operation (minimal invasives Vorgehen - Schlüssellochtechnik) können allenfalls einzelne Tumoren, entfernt werden. Aus diesem Grunde hat sich die Laparoskopie bei den VHL-Tumoren der Nieren nicht durchgesetzt.

Auch bei Zweit- oder Dritteingriffen, sollte der Versuch einer Organerhaltung in jedem Fall unternommen werden. Zu bedenken ist, dass aufgrund von Narbenbildung und Verwachsungen durch den Ersteingriff, der Folgeeingriff deutlich schwieriger ist und somit bisweilen in einer Nierenentfernung endet.

In Ausnahmefällen lässt sich eine Tumorfreiheit nur durch komplette Entfernung einer oder beider Nieren erzielen. Während die Entfernung einer Niere meistens unproblematisch hinsichtlich der Entgiftung des Körpers ist, bedeutet das Entfernen beider Nieren unweigerlich die Notwendigkeit einer Dialysebehandlung, d.h. einer regelmäßigen Blutwäsche.

### **Thermoablative Verfahren**

In den vergangenen Jahren haben sich so genannte Thermoablative Verfahren etabliert, deren Prinzip die Zerstörung des Tumorgewebes durch Kälte oder Wärme ist. Bei einer Kältebehandlung wird mittels eines kleinen Hautschnitts eine spezielle Sonde in den Bauchraum eingeführt und über diese Argongas eingeleitet, welches Temperaturen von ca. -100 °C herbeiführt und zum Absterben des Tumorgewebes führen soll. Andererseits kann ebenfalls durch eingeführte Sonden eine Temperatur von über

100° Celsius im Tumor erzielt werden. Auch dies führt zur definitiven Schädigung von Tumorzellen mit der Konsequenz des Absterbens. Beide Verfahren müssen für die Nierentumoren noch als experimentell angesehen werden, da Langzeitnachsbeobachtungen und Ergebnisse von Vergleichsstudien mit den standardisierten Operationsverfahren der organerhaltenden Nierentumorentfernung noch ausstehen.

Da die Invasivität dieser Eingriffe grundsätzlich deutlich geringer ist, als die eines operativen Eingriffs und auch die potentielle Gefährdung der Nierenfunktion durch die Unterbrechung der Blutzufuhr entfällt, sollte bei jedem neu aufgetretenen Nierentumor bis 2 cm Größe die Diskussion geführt werden, ob eine solche Behandlung durchführbar ist. Dabei muss die Lage eines solchen Tumors berücksichtigt werden, da aufgrund der sehr niedrigen oder sehr hohen Temperaturen umliegendes Gewebe (Dickdarm / Dünndarm / Gallenblase / Bauchspeicheldrüse) mit geschädigt werden kann, deren Folgen lebensbedrohliche Komplikationen sein könnten. Dennoch stellen beide Verfahren eine wichtige Bereicherung des Spektrums der Therapie der VHL-Tumoren dar. Dies gilt zum jetzigen Zeitpunkt allerdings nur für Tumoren bis ca. 2 cm Größe.

### **Therapieverfahren bei metastasierten Tumoren**

Auch bei Metastasen sollte die Frage einer Operabilität prinzipiell zunächst geklärt werden, da nach der kompletten Metastasenentfernung, gute Überlebensraten beschrieben werden. Wenn eine

Operation bei multiplen Metastasen in einem oder in mehreren Organen nicht mehr sinnvoll erscheint, ist eine medikamentöse Therapie angezeigt. Diese kann mit so genannten Multikinaseinhibitoren, Antikörpern oder mTOR-Inhibitoren durchgeführt werden. Jene haben allesamt das Ziel, die Angiogenese, also die Gefäßneubildung, die im Rahmen von VHL-Tumoren deutlich gesteigert ist, zu hemmen. Während Patienten mit sporadischen Nierentumoren unter jener Medikation, bei allerdings erheblichen Nebenwirkungen, eine signifikante Lebensverlängerung auch im metastasierten Stadium erfahren, gibt es bisher keine längerfristigen Erfahrungen aus der Gruppe der VHL-Patienten.

Bei knöchernen Metastasen, die eine Bruchgefährdung hervorrufen können oder Schmerzen verursachen, sollte eine Strahlentherapie angestrebt werden (siehe zum Thema „Metastasen“ auch Kapitel 8 Therapiemöglichkeiten bei metastasierenden VHL-Tumoren).

## **Tumornachsorge**

Alle VHL-Patienten müssen regelmäßig im Rahmen einer Tumornachsorge betreut werden, da das Risiko einer neuerlichen Tumorentstehung hoch ist. Nur in Einzelfällen bleiben VHL-Patienten, die einmal einen Nierentumor entwickelt haben, über mehr als 10 Jahre tumorfrei. Es sollten jährliche MRT-Untersuchungen durchgeführt werden. Bei längerfristiger Tumorfreiheit kann das Nachsorgeintervall auch verlängert werden.

Einige Tumoren zeigen jedoch bereits im Verlauf eines Jahres Größen- oder Volumenverdopplungen oder sogar darüber hinaus gehende Wachstumsraten. Bei diesen Patienten ist das Risiko einer Metastasierung größer. Daher sollte aufgrund der Wachstumsgeschwindigkeit entschieden werden, ob sechsmonatliche Nachsorgeintervalle gewählt werden. Um dies besser zu erfassen wird die Berechnung des Volumens und nicht nur des größten Tumordurchmessers empfohlen. Dies ist mit den modernen Bildbearbeitungsprogrammen möglich.

## **Literatur**

1. Drachenberg DE, Mena OJ, Choyke PL, et al.: Parenchymal sparing surgery for central renal tumors in patients with hereditary renal cancers. J Urol 172:49-53, 2004
2. Grubb RL, III, Choyke PL, Pinto PA, et al.: Management of von Hippel-Lindau-associated kidney cancer. Nat Clin Pract Urol 2:248-255, 2005

## 2.4 Phäochromozytome

Prof. Dr. Neumann, Freiburg und Prof. Dr. Walz, Essen

### Zusammenfassung

Phäochromozytome sind in der Regel gutartige Tumoren der Nebennieren oder der sog. Paraganglien - dann Paragangliome oder extraadrenale Phäochromozytome genannt - und kommen bei etwa 20 Prozent der Patienten mit der VHL-Krankheit vor. Sie verursachen typischerweise attackenartige Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schweißattacken und Herzrasen. In diesen Phasen oder auch dauerhaft besteht ein erhöhter Blutdruck. Die Diagnostik besteht aus Laboruntersuchungen und einer Bildgebung, meist MRT-Untersuchung. Im Labor werden die Katecholamine oder Metanephrine (Adrenalin und Noradrenalin bzw. Metanephrin und Normetanephrin) bestimmt. Festgestellte Tumoren sollen durch ein nuklearmedizinisches Verfahren (MIBG Szintigraphie oder DOPA-PET) bestätigt werden, um Zweittumoren auszuschließen. Die Behandlung sowohl von in den Nebennieren gelegenen Phäochromozytomen als auch den außerhalb davon gelegenen extraadrenalen Tumoren ist die endoskopische operative Entfernung. Sehr selten kommen bösartige (maligne) Phäochromozytome vor.

### Definition

Das vegetative oder autonome Nervensystem steuert eine Vielzahl unbewusster Vorgänge des Körpers. Entsprechend hat der Mensch ein weites Steuerungssystem. Die Nebennieren, speziell das

Mark der Nebennieren, sind hiervon ein wichtiger Bestandteil. Die Nebennieren sind etwa 3 x 3 x 1 cm im Durchmesser große Organe, die den beiden Nieren aufsitzen. Die Nebennieren bestehen aus einem Mark- und einem Rindenanteil. Tumoren, die sich aus dem Nebennierenmark entwickeln, heißen Phäochromozytome. Dem Nebennierenmark ähnliche Gewebestrukturen gibt es an vielen anderen Stellen, insbesondere im hinteren Bauchraum und Brustraum, meistens in unmittelbarer Nähe der großen Blutgefäße. Diese meist sehr kleinen Strukturen nennt man Paraganglien. Wenn sich hieraus Tumoren entwickeln, nennt man sie Paragangliome oder extraadrenale Phäochromozytome. Phäochromozytome und Paragangliome sind meistens gutartig, d.h. sie bilden keine Tochtergeschwülste, sog. Metastasen. Phäochromozytome und Paragangliome produzieren die Stoffe, die das Nebennierenmark und die Paraganglien normalerweise für ihre Funktion benötigen, nämlich Adrenalin und Noradrenalin im Überfluss und sind dadurch kreislaufaktiv. Massive Blutdrucksteigerungen können lebensgefährlich sein und zu Herzversagen und Hirnblutungen führen.

### Häufigkeit

Phäochromozytome und Paragangliome sind insgesamt selten und kommen sowohl ohne familiären Hintergrund als auch im Rahmen von erblichen Erkrän-



kungen, vor allem bei der VHL-Krankheit, vor. Die meisten, d.h. etwa 90 Prozent der Phäochromozytome entstehen in den Nebennieren. Paragangliome sind meistens in der Nähe der Nebennieren oder entlang der Blutleiter zum Becken lokalisiert. Im Brustkorb gelegene Paragangliome sind Raritäten. Bei Patienten mit der VHL-Krankheit zeigen insgesamt etwa 20 Prozent Phäochromozytome. Es gibt somit viele VHL-Patienten und viele Familien mit der VHL-Erkrankung, die nie derartige Tumoren entwickeln. Betroffen sind beide Geschlechter in etwa gleichem Maße. Das Alter, zu dem Phäochromozytome Krankheitszeichen verursachen und somit festgestellt werden, ist sehr verschieden. Der jüngste VHL-Patient mit einem Phäochromozytom war 4½ Jahre, der älteste 83 Jahre alt. 80 Prozent der Phäochromozytome werden bei der VHL-Erkrankung zwischen dem 10. und 55. Lebensjahr festgestellt. Etwa 40 Prozent der VHL-Patienten mit einem Phäochromozytom haben entweder bei Diagnosestellung oder im weiteren Verlauf Phäochromozytome beider Nebennieren.

### Symptome

Phäochromozytome produzieren die Stresshormone Noradrenalin und Adrenalin im Überschuss und geben sie in die Blutbahn ab. Oft geschieht dies phasenweise. Die Krankheitszeichen treten deshalb typischerweise attackenartig auf. Schweißausbrüche, Kopfschmerzen und ein „Herzgefühl“ meist in Form von Pulsrasen führen die Patienten zum Arzt. Häufig sind die Attacken dann schon vorbei, und es lässt sich nichts mehr fest-

stellen. Ist der Tumor noch aktiv, so findet sich fast immer ein erhöhter Blutdruck. Für die Patienten sind die Attacken meistens beunruhigend und unangenehm. Neben diesen „klassischen“ Symptomen verursachen Phäochromozytome sehr viele weitere Krankheitszeichen wie Störungen der Darmtätigkeit bis zu Erbrechen oder Durchfall und Gewichtsverlust, Störung der Urinproduktion mit vermehrtem Durst und Wasserlassen, Störung des Nervensystems mit Zittern, Angstzuständen und Depressionen und Störung des Stoffwechsels mit Hitzegefühl und Erhöhung des Blutzuckers. Gefahren drohen den Patienten wegen der Herzbelastung und dem stark erhöhten Blutdruck durch Herzversagen oder Hirnblutung. Bösartige (maligne) Phäochromozytome mit Metastasen sind bei der VHL-Erkrankung sehr selten.

### Diagnostik

Die Diagnostik besteht zum einen in der Messung der Stresshormone, zum anderen im Nachweis der Tumoren als Raumforderungen.

Stresshormone oder Katecholamine umfassen Adrenalin, Noradrenalin sowie deren Abbauprodukte Metanephrin und Normetanephrin, die im 24-Stunden-Urin oder im Blut-Plasma gemessen werden können. Sind diese Werte massiv erhöht, gibt es an dem Vorliegen eines Phäochromozytoms oder Paraganglioms keinen Zweifel. Wissenschaftliche Untersuchungen der letzten Jahre haben ergeben, dass Normetanephrin der beste Messwert zur Erkennung dieser Tumoren ist. Die Kernspintomographie (MRT) ist generell die bestgeeignete Untersuchung

und sollte wenn möglich immer durchgeführt werden. Da diese Untersuchung auch der Erkennung von Tumoren der Nieren und der Bauchspeicheldrüse dient, ist die Indikation für die MRT-Untersuchung bei VHL-Patienten ein we-

sentlicher diagnostischer Pfeiler. Da mehr als 95 Prozent der Phäochromozytome und Paragangliome im Bauchraum lokalisiert sind, reicht eine MRT-Untersuchung des Bauches (Abdomen) aus.

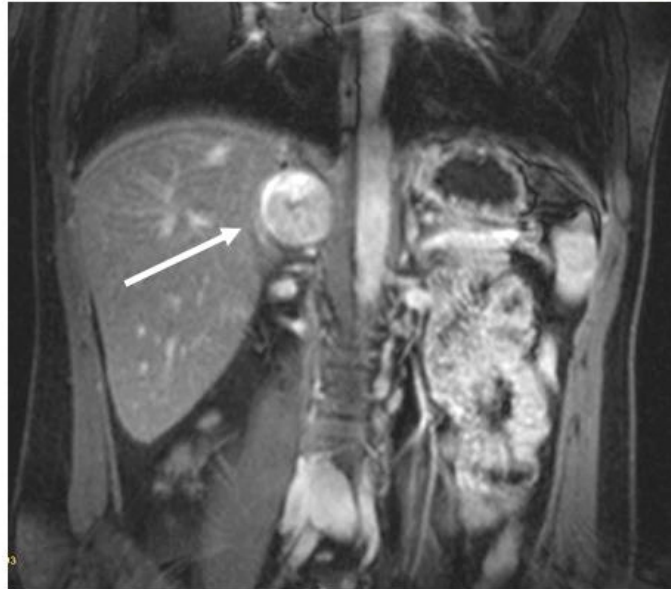
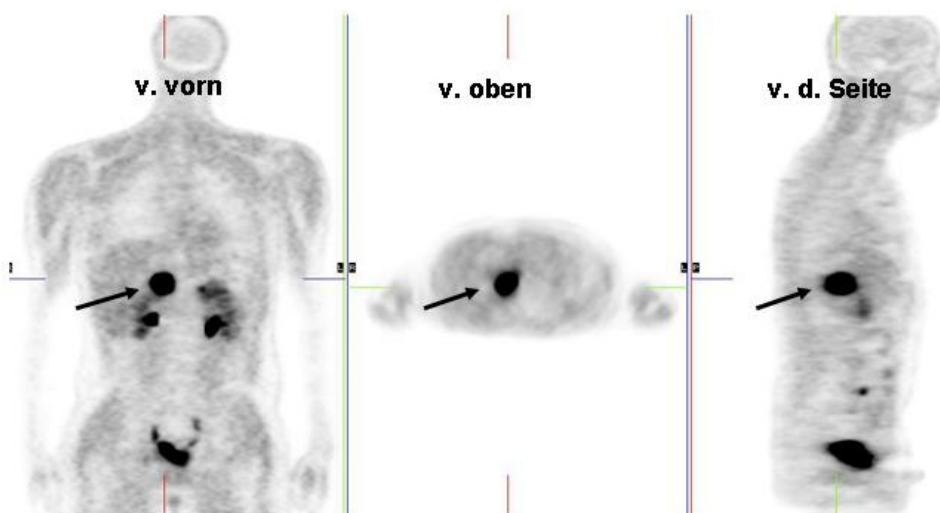


Abb. 11: Phäochromozytom der rechten Nebenniere.

A: Darstellung mittels Kernspintomographie in frontaler (coronarer) Schnittebene



B: Darstellung desselben Tumors mittels 18Fluor – DOPA – Positronenemissionstomographie (DOPA-PET)

Phäochromozytome und Paragangliome lassen sich auch durch nuklearmedizinische Verfahren darstellen. Diesen Untersuchungen kommt jedoch nur die Rolle der Bestätigung bzw. des Nachweises oder Ausschlusses von Mehrfachtumoren zu. Zum Einsatz kommen die Metaiodobenzylguanidin (MIBG-) Szintigraphie und die DOPA-Positronen-Emissions-Tomographie (DOPA-PET).

### Therapie

Die Therapie besteht in der operativen Entfernung des Phäochromozytoms. Vor der Operation ist eine Vorbehandlung in Form von einer Blockade der Wirkung der Stresshormone, beginnend etwa 7 Tage vor der Operation, notwendig. Hierzu werden Alphablocker, meist Phenoxy-

benzamin (Handelsname: Dibenzyran), eingesetzt. Bei unverändert schnellem Pulsschlag kommt zusätzlich die Behandlung mit Betablockern hinzu. Diese Behandlung erfolgt bis zur Operation. Wegen der Lage der Nebennieren im hinteren Oberbauch waren bis vor kurzem Operationen mit meist recht langen Schnitten üblich. In den letzten 15 Jahren hat sich die „Schlüsselloch-Operation“, d.h. die endoskopische Operationstechnik zu einem neuen Standardverfahren entwickelt. Heute ist deshalb die endoskopische Entfernung von Phäochromozytomen die zu empfehlende Behandlung. Weil oft beide Nebennieren Phäochromozytome entwickeln, sollte die Operation organerhaltend durchgeführt werden.

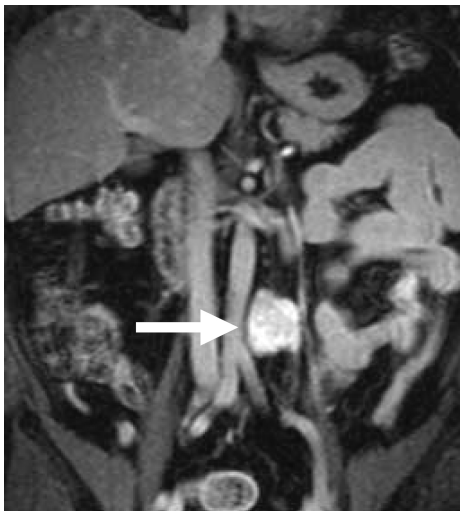


Abb. 12: Extraadrenales Phäochromozytom (Paragangliom). Kernspintomographie in frontaler (coronarer) Schnittebene

Die Operation ist fast immer erfolgreich, d.h. die Tumoren können vollständig entfernt werden, was zu einem Verschwinden aller Beschwerden führt. Wenn nach einer Operation vermutet werden muss,

dass zu wenig Nebennierengewebe verblieben ist, muss ein sog. ACTH Test durchgeführt werden. Dieser zeigt an, ob genug Nebennierenrindengewebe vorhanden ist, das die lebenswichtigen Hor-

mone der Glukokortikoide und Mineralokortikoide produziert. Ein ACTH Test sollte durchgeführt werden nach Eingriffen an beiden Nebennieren. Dies beinhaltet sowohl eine Operation, bei der aus beiden Nebennieren Phäochromozytome entfernt wurden, als auch Operationen an nur einer Nebenniere, wenn in einer zurückliegenden Operation die andere Nebenniere entfernt wurde oder aus ihr ein Phäochromozytom enukleiert (herausgeschält) wurde. Falls die Nebennierenrinde nicht mehr funktionstüchtig ist, muss eine lebenslange orale Medikation (sog. Steroidsubstitution) erfolgen.

### **Vorsorge**

Zu empfehlen sind die Messung von Noradrenalin und Adrenalin oder Metanephrin und Normetanephrin im 24-Stunden-Urin oder im Blut sowie eine Kernspintomographie des Bauchraumes in frontaler (coronarer) und horizontaler (transversaler) Ebene. Hierdurch lassen sich die Tumoren der Nebennieren, aber auch die hin und wieder außerhalb der Nebennieren gelegenen Phäochromozytome gut darstellen.

Vorsorgeuntersuchungen werden ab dem 5. Lebensjahr empfohlen. In diesem Alter erscheint eine Sonographie zusammen mit der Bestimmung der Stresshormone im 24-Stunden-Urin ausreichend. Ab dem 10. Lebensjahr ist eine MRT-Untersuchung zu empfehlen.

Als Intervalle werden jährliche Kontrolluntersuchungen empfohlen. Für Patienten, die eine Mutation mit sehr langsamer Wachstumstendenz aufweisen, wie Trä-

gern der Mutation VHL c.505 T>C (Schwarzwaldmutation), erscheinen Untersuchungen alle 2 bis 3 Jahre ausreichend. Bei VHL-Patienten, die bei wiederholten Kontrolluntersuchungen keine Phäochromozytome aufwiesen, kann die Bestimmung der Katecholamine entfallen. Bei Ihnen sind die MRT-Untersuchungen ausreichend.

### **Phäochromozytome und Schwangerschaft**

Phäochromozytome werden bisweilen in der Schwangerschaft entdeckt und stellen eine Gefährdung von Mutter und Kind dar. Durch den Druck des größer werdenden Kindes kann es zu schweren Hochdruckkrisen kommen. Die Behandlung ist in dieser Ausnahmesituation prinzipiell dieselbe. Es sollte möglichst im mittleren Schwangerschaftsdrittel die endoskopische Phäochromozytom-Entfernung durchgeführt werden.

### **Bösartige Phäochromozytome**

Bösartige Phäochromozytome sind bei VHL-Betroffenen äußerst selten. Ziel der Behandlung ist in jedem Fall die möglichst vollständige Entfernung sämtlicher Tumoren und somit auch der Metastasen. Sofern dies nicht möglich ist, kommen eine hochdosierte MIBG-Behandlung und eine Chemotherapie zum Einsatz, wobei das sog. Averbuch-Schema am häufigsten angewendet wird (siehe zum Thema „Metastasen“ auch Kapitel 8 Therapiemöglichkeiten bei metastasierenden VHL-Tumoren).

## Literatur

1. Bausch B, Boedeker CC, Berlis A, Brink I, Cybulla M, Walz MK, Januszewicz A, Letizia C, Opocher G, Eng C, Neumann HP. Genetic and clinical investigation of pheochromocytoma: a 22-year experience, from Freiburg, Germany to international effort. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1073:122-37
2. Neumann H 2008: Pheochromocytoma. In: Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, and Joseph Loscalzo, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17th ed. p. 2269-2275 New York: The McGraw-Hill
3. Neumann HPH, Eng C. The Approach to the Patient with Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:2677-83
4. Reisch N, Walz M, Erlic Z, Neumann HPH, Das Phäochromozytom – noch immer eine Herausforderung *Der Internist* 2009;50:27-35

## 2.5 Inselzelltumoren und Zysten der Bauchspeicheldrüse - Diagnose und chirurgische Therapie von Bauchspeicheldrüsentumoren bei VHL-Patienten

Prof. Dr. Link, Wiesbaden und Prof. Dr. Ritter, Ibbenbüren

### Zusammenfassung

Pankreaszysten treten bei 17-56 Prozent der VHL-Betroffenen auf und müssen nur dann behandelt werden, wenn sie Probleme verursachen. Inselzelltumoren (neuroendokrine Tumoren = NET) treten bei 8-17 Prozent der Betroffenen auf und sollten ab einer Größe von 3 cm organschonend operiert werden; da ab dieser Größe das Risiko für eine Metastasierung ansteigt. Je nach Lage des Tumors gibt es verschiedene organerhaltende Operationstechniken. Ist der NET bereits bösartig, muss onkologisch radikal behandelt werden. Die Prognose der NET ist im Vergleich zu den dukталen Adenokarzinomen deutlich besser. Der chirurgische Eingriff sollte in einem speziellen Zentrum erfolgen, das über ausreichend Erfahrung und Sicherheit verfügt. Dadurch ist auch gewährleistet, dass die angesichts der Seltenheit der Tumore schwierige Entscheidung so professionell erfolgt, dass nicht nur alle Studienergebnisse, sondern auch die individuelle Situation des Patienten berücksichtigt werden.

### Allgemeines

Das Gewebe der Bauchspeicheldrüse besteht aus einem so genannten exokrinen und einem endokrinen Anteil. In ihrem exokrinen Teil produziert sie täglich etwa 1,5 Liter Pankreassaft, der über das

Gangsystem der Bauchspeicheldrüse in den Zwölffingerdarm abgegeben wird. Er enthält verschiedene Verdauungsenzyme, die notwendig sind, um die einzelnen Nahrungsbestandteile aufzuschließen. Im endokrinen Teil produziert die Bauchspeicheldrüse in besonderen Zellen, den so genannten Pankreasinseln, viele Hormone, u.a. Insulin und Glukagon, die den Blutzuckerspiegel kontrollieren.

Histologisch (also in der geweblichen Ausprägung) lassen sich verschiedene Formen von Tumoren der Bauchspeicheldrüse unterscheiden. Bei weitem am Häufigsten treten die so genannten dukталen Tumoren auf, die vom Gangsystem der Bauchspeicheldrüse ausgehen. Das duktale Adenokarzinom ist der typische Bauchspeicheldrüsenkrebs. Hiervon sind die im Zusammenhang mit VHL auftretenden Tumoren zu unterscheiden. Die VHL-Tumoren sind im endokrinen Bereich der Bauchspeicheldrüse angesiedelt und werden als Inselzelltumoren oder Neuroendokrine Tumoren (NET) bezeichnet. Es handelt sich – im Vergleich zu den dukталen Tumoren – um „gutartige“ Tumoren, d.h. sie wachsen örtlich nicht in Gefäße oder fremde Gewebe ein. Dadurch streuen sie nicht so schnell, jedoch steigt das Risiko zur Metastasierung mit zunehmender Größe der NET in der Bauchspeicheldrüse.

Im Zusammenhang mit der VHL-Erkrankung kann es auch zur Bildung von Zysten im Bereich der Bauchspeicheldrüse kommen. Diese sind grundsätzlich gutartig.

Von einer Veränderung in der Bauchspeicheldrüse sind zwischen 35 und 70 Prozent der VHL-Erkrankten betroffen. Eine Zystenbildung tritt hierbei bei 17 – 56 Prozent der Betroffenen auf, eine Tumorbildung bei 8 – 17 Prozent. Bei den VHL-Betroffenen der Typen 1 und 2B ist ein Auftreten häufiger zu verzeichnen (siehe hierzu auch Kapitel 1 Übersicht,

insbesondere Klassifikation der VHL-Krankheit).

### Diagnose

Bei VHL-Betroffenen wird die Bauchspeicheldrüse im Rahmen der jährlichen Kontrolluntersuchung mitbefundet. Dies geschieht im Zusammenhang mit dem CT oder dem MRT des Bauchraums. Hierbei ist es von Vorteil, wenn die Untersuchung von einem erfahrenen Arzt durchgeführt wird, denn bei den NET-Tumoren ist der Zeitpunkt der Kontrastmittegabe entscheidend für die Qualität der Aufnahme.

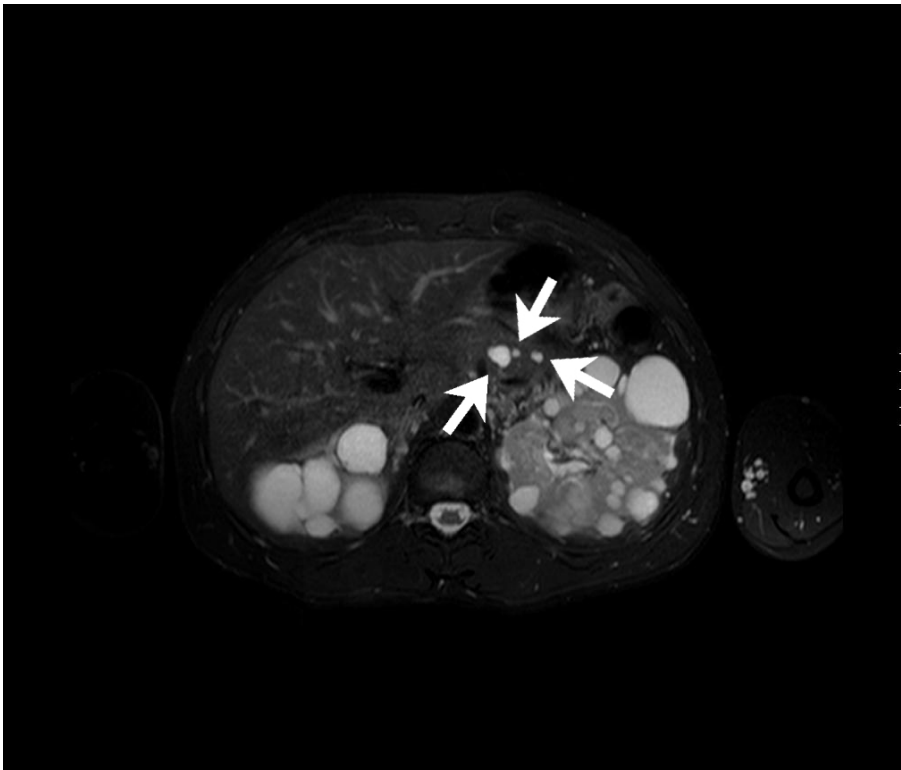


Abb. 13: Darstellung einer großen und zweier kleiner Pankreaszysten (Pfeile) neben vielen weiteren Nierenzysten bei einem Patienten mit VHL. In dieser gewählten Darstellung (sog. T2-Wichtung) erscheinen Zysten hell (Bild verdanken wir Herrn Itd. OA Dr. K. Frentzel aus der Radiologischen Klinik des Klinikums Ibbenbüren (Chefarzt Dr. G. Fund)).

Wird hierbei das Vorhandensein eines Tumors festgestellt, so kann zur genaueren Abklärung eine endoskopische Ultraschalluntersuchung (Endosonographie) durchgeführt werden. Bei dieser Untersuchung wird - wie bei einer Magenspiegelung - ein dünner, weicher und biegsamer Schlauch (Endoskop) durch den Mund bis in den Magen und Zwölffingerdarm vorgeschoben. Am Ende des Endoskops befindet sich ein kleiner Ultraschallkopf. Wegen der engen Lagebeziehung der Bauchspeicheldrüse zu Magen und Zwölffingerdarm können selbst sehr kleine Veränderungen dargestellt werden. Falls für die weitere klinische Ent-

scheidung wichtig, kann bei dieser Untersuchung auch mit einer feinen Nadel Gewebe für die anschließende feingewebliche Untersuchung durch einen Gewebespezialisten (Pathologen) entnommen werden. Die Qualität der Endosonographie hängt von der Erfahrung des Untersuchenden ab.

Weiterhin kann eine Laboruntersuchung durchgeführt werden, die bei den VHL-Betroffenen aber nicht im Vordergrund steht, denn die NET-Tumoren sind in der Regel hormonell nicht aktiv. Das bedeutet, dass ein unauffälliger Laborbefund einen Tumor nicht ausschließt.

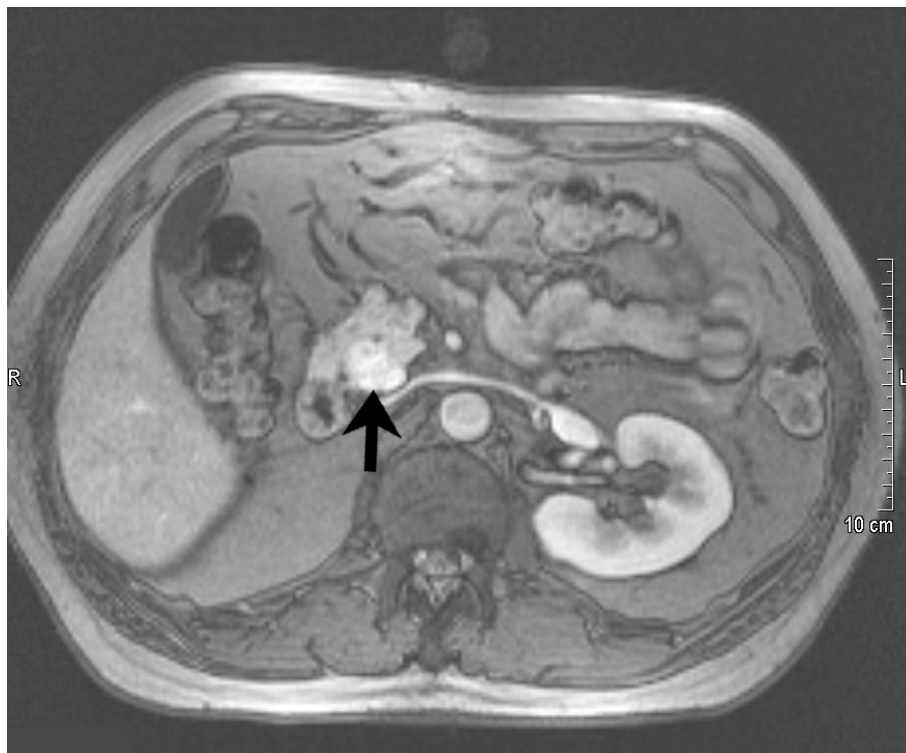


Abb. 14: Darstellung eines neuroendokrinen Tumors des Pankreas (Pfeil) bei einem Patienten mit VHL. Hier resultiert die helle Darstellung u.a. auf der Gabe von Kontrastmittel (sog. T1-Wichtung, Fettsatturiert, nach KM). (Bild verdanken wir der Gemeinschaftspraxis für Radiologie und Nuklearmedizin in Lingen, Dr. Kujat).



## Chirurgische Therapie

Die Zysten bedürfen grundsätzlich keiner operativen Entfernung. Es ist ausreichend, ihren Verlauf zu überwachen. Gegebenenfalls kann bei großem Wachstum eine Punktion nötig werden. Eine operative Entfernung kommt dann in Betracht, wenn sich aufgrund der Größe der Zysten Beschwerden ergeben.

Bei den NET-Tumoren ist bis zu einem Durchmesser von 1 cm eine 12-monatige Verlaufskontrolle völlig ausreichend. Erreicht der Tumor eine Größe von 3 cm so muss eine operative Entfernung mit dem Patienten besprochen werden, denn ab dieser Größe steigt das Risiko der Metastasierung. Bei NETs mit einem Durchmesser zwischen >1 cm und <3 cm ist eine differenzierte/individuelle Betrachtung nötig. Eine Entfernung ist dann ratsam, wenn der Tumor stark wachsend oder auf andere Weise symptomatisch ist.

NET, die eine Größe von 3 cm erreicht haben, sollten so organschonend wie möglich operativ entfernt werden, um eine möglichst hohe Lebensqualität der Betroffenen zu gewährleisten. Je nach Lage des Tumors gibt es verschiedene Operationstechniken.

Bei der Enukleation liegt der Tumor so günstig, dass er aus der Bauchspeicheldrüse herausgeschält werden kann, ohne dass anderes Gewebe in Mitleidenschaft gezogen wird.

Befindet sich der Tumor im Kopf der Bauchspeicheldrüse, sollte die sogenannte duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion (Beger-Operation) durchgeführt werden. Bei dieser Operation werden die tumortragenden Anteile des Pankreaskopfes (mit dem NET) unter Er-

halt des Duodenums (Zwölffingerdarm), damit auch des Magens und der Gallenblase mit unveränderter Passage des Mageninhaltes, chirurgisch entfernt. Der Gallengang muss geschont werden, damit der Abfluss der Gallenflüssigkeit in den Zwölffingerdarm nicht gestört wird. Dies ist technisch sehr anspruchsvoll. An den verbleibenden Pankreaskörper wird dann eine ausgeschaltete Dünndarmschlinge angenäht. Dieser Operationsteil ist besonders diffizil, weil diese Verbindung zwischen dem Pankreas, seinem Gang und dem aufgenähten Dünndarm erheblichen Belastungen durch das aggressive Bauchspeicheldrüsensekret ausgesetzt ist. Der noch gebildete Bauchspeichel wird darüber in den oberen Teil des Dünndarms zu der Nahrung und dem Gallesekret zugeleitet, damit die Verdauung normal funktionieren kann. Die so operierten Patienten werden in der Regel nach der Operation nicht blutzuckerkrank (d.h. sie bekommen keinen Diabetes mellitus).

Ein Tumor im Pankreasschwanz kann mit der milzerhaltenden Linksresektion operiert werden. Bei dieser Operation wird ein mehr oder weniger großer Teil des Pankreas entfernt. In der Regel wird der Pankreasgang an der Trennlinie verschlossen und in manchen Fällen wird eine Drainage des Ganges an eine ausgeschaltete Dünndarmschlinge vorgenommen. Es wird versucht, bei dieser Operation die Milz zu erhalten.

Eine Pankreas-Segmentresektion wird dann durchgeführt, wenn der Tumor im Körperbereich der Bauchspeicheldrüse liegt. Hierbei wird die Bauchspeicheldrü-

se vor und hinter dem Tumor durchtrennt. Anschließend werden die durchtrennten Teile mit einer Dünndarmschlinge wieder miteinander verbunden.

Die sogenannte partielle Duodenopancreatektomie (Kausch-Whipple-Operation), bei der zwei Drittel des Magens, der Zwölffingerdarm, die Gallenblase und der Pankreaskopf entfernt werden, sollte heute bei NET, die noch keine Metastasen verursacht haben, nicht mehr zur Anwendung kommen. Denn durch diese Art der Operation ist das Verdauungssystem des Betroffenen empfindlich gestört und somit auch die Nahrungsaufnahme nur noch eingeschränkt möglich. Eine Blutzuckererkrankung ist so gut wie unvermeidlich. Diese postoperativen Probleme treten nach einer organschonenden Opera-

tion nicht auf und verbessern daher die Lebensqualität um ein Vielfaches.

Wenn der Tumor an mehreren Stellen in der Bauchspeicheldrüse vorkommt, muss eine komplette Entfernung des Pankreas (Pankreatektomie) stattfinden. Bei Metastasen außerhalb der Bauchspeicheldrüse ist genau abzuwägen, ob eine Operation angezeigt ist. Alternativ kommt eine Chemo- oder Antihormonale Therapie in Frage (siehe zum Thema „Metastasen“ auch Kapitel 8 Therapiemöglichkeiten bei metastasierenden VHL-Tumoren).

Nach der Operation müssen Langzeitverlaufskontrollen mit Kernspin- oder CT-Untersuchungen des Bauchraums erfolgen.

## Literatur

1. Blansfield JA et al.: Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). *Surgery* 142: 814-818 (2007).
2. Corcos O et al.: Endocrine Pancreatic Tumors in von Hippel-Lindau Disease. Clinical, Histological, and Genetic Features. *Pancreas* 37: 85-93 (2008)
3. Hammel PR et al.: Pancreatic Involvement in von Hippel-Lindau Disease. *Gastroenterology* 119: 1087-1095 (2000).
4. Marcos HB et al.: Neuroendocrine Tumors of the Pancreas in von Hippel-Lindau Disease : Spectrum of Appearances at CT and MR Imaging with Histopathologic Comparison. *Radiology* 225: 751-758 (2002).
5. Mukhopadhyay B et al.: Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease. *Clin Endocrinol* 57: 603-608 (2002).
6. Woodward ER, ER Maher: Von Hippel-Lindau disease and endocrine tumor susceptibility. *Endocrine-related Cancer* 13: 415-425 (2006).

## 2.6 Innenohrtumoren

PD Dr. Bödeker, Freiburg

### Zusammenfassung

VHL-Patienten leiden gehäuft unter Tumoren des Innenohres, die im Englischen Endolymphatic Sac Tumor (ELST) genannt werden. ELST können zur Ertaubung des betroffenen Ohres führen. Die operative Entfernung stellt die Therapie der Wahl dar.

### Definition

Patienten mit der VHL-Erkrankung haben ein Risiko, an Tumoren des Innenohres zu erkranken. Diese sehr seltenen Tumoren des Felsenbeines gehen vom sog. Endolymphsack des Innenohres aus und werden „endolymphatic sac tumor“ oder kurz ELST genannt.

### Häufigkeit

Man geht heutzutage davon aus, dass 5 bis 10 Prozent aller Patienten mit VHL-Erkrankung während ihres Lebens einen ELST entwickeln. Ein beidseitiges Auftreten dieses Tumors wird bei ungefähr 10 Prozent aller ELST-Patienten beobachtet.

### Symptome

ELST machen sich oftmals durch eine Hörminderung, seltener durch Ohrgeräusche, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen oder den Ausfall von Gehirnnerven, und hier insbesondere des Gesichtsnerven, bemerkbar. Ein ELST kann aber auch keinerlei Symptome verursachen.

In der Regel sind solche Tumoren dann sehr klein.

### Diagnostik

Es kann davon ausgegangen werden, dass auch asymptomatische Tumoren durch eine „Routine“-Kernspintomographie des Kopfes, d.h. durch die regelmäßigen Kontrollen des Kopfes durch MRT, erfasst werden.

Besteht der Verdacht auf einen ELST, so sollte zunächst eine HNO-ärztliche Untersuchung mit Hörtest durchgeführt werden. Die Diagnosesicherung erfolgt durch eine Kernspintomographie mit Kontrastmittel. Ergänzend kann eine Dünnschicht- Computertomographie notwendig sein.

### Therapie

Zur Planung der Therapie ist diese Computertomographie der Innen- und Mittelohrregion notwendig. Unbehandelt führt ein ELST oftmals zur Ertaubung des betroffenen Ohres. Die Therapie der Wahl ist in den meisten Fällen die komplette chirurgische Entfernung des Tumors. Ansonsten kommt es zu einem erneuten Wachstum des Tumors. In frühen Tumorstadien ist hierbei teilweise noch ein Erhalt der Innenohrfunktion und damit auch des Hörvermögens möglich. Wenn es infolge eines ELST zu einer einseitigen oder beidseitigen hochgradigen Schwerhörigkeit oder Ertaubung gekommen ist, so können Patienten mit einem künstli-

chen Ohr, einem sogenannten Cochlear Implant, versorgt werden. Dabei handelt es sich um eine spezielle Innenohrprothese, welche auch tauben Patienten ein Sprachverstehen ermöglicht. Bei Patienten

mit sehr großen Tumoren kann die Bestrahlung eine Alternative zur Operation darstellen. Durch eine alleinige Bestrahlung kann der Tumor jedoch nicht entfernt werden.

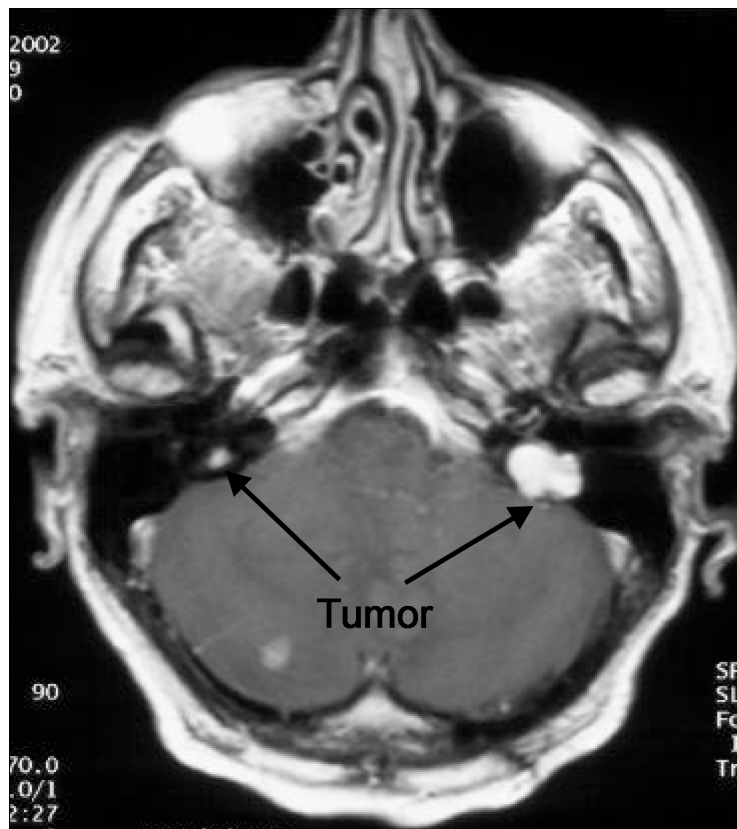


Abb. 15: ELST beidseits bei einem Patienten mit VHL-Erkrankung. Die Tumoren stellen sich in der Kernspintomographie mit Kontrastmittel weiß dar. Der größere der beiden Tumoren hat bereits zu einer Ertaubung des betroffenen linken Ohres geführt.

### Verlaufskontrolle

Nach Therapie eines ELST sollten kernspintomographische Kontrollen in jährlichen Abständen stattfinden. Diese können

im Rahmen der routinemäßigen Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden.

## Literatur

1. Latif F, Tory K, Gnarra J, Yao M et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science 260: 1317-1320, 1993
2. Brauch H, Kishida T, Glavac D, Chen F, Pausch F, Hofler H, Latif F, Lerman MI, Zbar B, Neumann HP. Von Hippel-Lindau (VHL) disease with pheochromocytoma in the Black Forest region of Germany: evidence for a founder effect. Hum Genet 95: 551-556, 1995
3. Neumann HPH, Cybulla M, Glaesker S, Coulin C, van Velthoven V, Berlis A, Hader C, Schaefer O, Treier M, Brink I, Schultze-Seemann W, Leiber C, Rückauer K, Junker B, Agostini HT, Hetzel A, Boedeker CC. Von-Hippel-Lindau-Erkrankung: Interdisziplinäre Patientenversorgung. Der Ophthalmologe 104: 119-126, 2007

## 2.7 Zystadenome der Nebenhoden und der breiten Mutterbänder

Dr. Leiber, Freiburg und PD Dr. Gläsker, Freiburg

### Zusammenfassung

Zystadenome des Nebenhodens sind gutartige Tumoren, die bei etwa der Hälfte aller männlichen VHL-Patienten auftreten. Sie verursachen sehr selten Symptome und haben keine Tendenz, in bösartige Tumoren zu entarten. Im Allgemeinen ist bei diesen Tumoren keine Behandlung und auch keine Verlaufskontrolle notwendig. Ein Verschluss der Samenwege auf beiden Seiten kommt auch bei beidseitigen Nebenhodenzystadenomen nur in Einzelfällen vor. Daraus kann eine Zeugungsunfähigkeit resultieren. Das vergleichbare Krankheitsbild bei Frauen sind Zystadenome der breiten Mutterbänder.

### Definition

Zystadenome des Nebenhodens sind gutartige, meist kirschgroße, recht derbe, manchmal tastbare Tumoren, die oberhalb des Hodens im Bereich der Nebenhoden liegen. Diese Tumoren bestehen aus flüssigkeitsgefüllten zystischen und drüsigen Anteilen. Sie lassen sich mittels Ultraschall gut erkennen. Eine Entartung ist bisher nicht beschrieben worden, d.h. dass Zystadenome immer gutartig sind.

### Häufigkeit

Zystadenome der Nebenhoden kommen bei etwa 50 Prozent aller männlichen Patienten mit der VHL-Erkrankung vor. Nebenhodenzystadenome finden sich nicht selten beidseits.

### Symptome

Nebenhodenzystadenome sind vom Tastbefund solide, bestehen aber mikroskopisch aus multiplen Zysten, die mit einem gallertartigen Material gefüllt sind. Da diese Tumoren zu einer Verlegung der Samenwege führen können, kann bei beidseitigen Tumoren eine Zeugungsunfähigkeit bestehen.

### Therapie

Da die Tumoren nur ausnahmsweise Beschwerden machen und eine Entartung in einen bösartigen Tumor nicht vorkommt, ist eine Behandlung oder Überwachung nicht notwendig. Ob bei VHL-Patienten mit beidseitigen Nebenhodenzystadenomen und noch offenen Samenwegen eine Deposition von Spermien in einer Samenbank erfolgen soll, bleibt einem persönlichen Beratungsgespräch vorbehalten. Prinzipiell kann bei der Entfernung der Tumoren versucht werden, die Samenwege wieder anzuschließen und durchgängig zu halten. Ein derartiger Eingriff wurde bisher bei VHL-Patienten nicht beschrieben. In einem solchen Fall sollte daher zuvor eine umfangreiche Aufklärung erfolgen.

### Zystadenome der breiten Mutterbänder

Die den Nebenhodenzystadenomen des Mannes entsprechenden Veränderungen bei der Frau sind die Zystadenome der breiten Mutterbänder (Ligamentum latum

uteri). Diese sind neben dem oberen Scheidenende lokalisiert, und dienen der Fixation der Gebärmutter. Sie können mit einer Kernspintomographie des Bauchraumes oder mit einem transvaginalen Ultraschall abgebildet werden. Die Tumo-

ren verursachen in der Regel keine Beschwerden, sind immer gutartig und brauchen deshalb nicht behandelt zu werden.

#### Literatur

1. Choyke, P. L., G. M. Glenn, J. P. Wagner, I. A. Lubensky, K. Thakore, B. Zbar, W. M. Linehan and M. M. Walther (1997). Epididymal cystadenomas in von Hippel-Lindau disease. *Urology* 49(6): 926-31.
2. Glasker, S., M. G. Tran, S. B. Shively, B. Ikejiri, R. R. Lonser, P. H. Maxwell, Z. Zhuang, E. H. Oldfield and A. O. Vortmeyer (2006). Epididymal cystadenomas and epithelial tumorlets: Effects of VHL deficiency on human epididymis. *J Pathol* 210(1): 32-41.

### 3. Molekulargenetische Diagnostik und genetische Beratung

Prof. Dr. Decker, Ingelheim (Kapitel 3.1. bis 3.3.) und Dr. Graul-Neumann, Berlin (Kapitel 3.4.)

#### Zusammenfassung

DNA Veränderungen werden, wenn sie krankheitsassoziierte DNA-Varianten darstellen, als Mutationen bezeichnet, wohingegen DNA-Veränderungen ohne funktionelle Konsequenzen und ohne Krankheitsbezug als Polymorphismen oder Normvarianten bezeichnet werden.

Diese DNA Veränderungen können in ihrer Qualität sehr verschieden sein. Dies betrifft sowohl den Umfang der Genstörung, wie auch die Lokalisation dieser Veränderung innerhalb des Genes. Entscheidend für die funktionellen und damit klinischen Konsequenzen einer Mutation sind die Auswirkungen der Störung auf das Genprodukt, d.h. das VHL-Protein. Bestimmte Mutationsarten können in unterschiedlicher Häufigkeit bestimmten klinischen Typen der VHL-Erkrankung zugeordnet werden. Dies nennt man Genotyp-/Phänotyp-Korrelation, die eine sehr große Bedeutung hat für die genetische Beratung von Betroffenen und von noch nicht erkrankten Personen, bei denen ein Verdacht auf eine VHL-Erkrankung besteht.

Fortschritte der Labortechniken haben zu einer deutlichen Verbesserung der molekulargenetischen Diagnostik des VHL-Syndroms geführt, so dass heute bei über 95 Prozent der an VHL-Erkrankten, diese Diagnose auch durch Laborunter-

suchungen gestellt oder bei eindeutigem klinischen Bild bestätigt werden kann.

#### 3.1. Hintergrund

Seit der Klonierung des VHL-Gens im Jahre 1993 besteht die Möglichkeit einer molekulargenetischen Diagnostik, wovon zunehmend Gebrauch gemacht wird. In den letzten 10 Jahren konnte zudem die Empfindlichkeit des Gentestes so weit verbessert werden, dass es heute möglich geworden ist, bei über 95 Prozent der tatsächlich an VHL erkrankten Personen, die Diagnose molekulargenetisch zu stellen. Es handelt sich bei diesem genetischen Test um eine aufwendige und teure Untersuchung, die nicht wie ein herkömmlicher Labortest zu werten ist. Die Besonderheiten beziehen sich dabei aber nicht allein auf die technischen Aspekte dieser komplexen Untersuchung, sondern auf das Wesen dieses Tests. Die besondere Qualität besteht im einzelnen aus: (1) lebenslange Gültigkeit des Testergebnisses, (2) besondere Bedeutung des Testergebnisses für die individuelle Lebensplanung, (3) Auswirkungen der durch diesen Test gewonnenen Information auf die gesamte Familie der untersuchten Person und (4) schließlich den gesellschaftlichen Konsequenzen, die möglicherweise aus dem Testergebnis resultieren können, wie z.B. die Bedeutung für Versicherungen, Arbeitgeber



etc. Um die Besonderheiten einer molekulargenetischen Diagnostik dieser Art, insbesondere den Gefahren einer Diskriminierung Rechnung zu tragen, hat der Gesetzgeber im neuen Gendiagnostik Gesetz (GDG vom 4. August 2009) wichtige Punkte festgeschrieben. In diesem Gesetz wird vorgeschrieben, dass eine Indikation zu einem Gentest nur durch entsprechend qualifizierte Ärzte gestellt werden kann. Des Weiteren wird vorgeschrieben, dass sowohl vor, wie auch nach dem Test eine entsprechende genetische Beratung erfolgen muss. Weitere Einzelheiten hierzu und die Indikationen zum Gentest werden im Teil 3.4. Genetische Beratung beschrieben.

### 3.2. Molekulargenetische Grundlagen

Jede kernhaltige Körperzelle des Menschen enthält eine Kopie unseres gesamten Erbguts (Abb. 16). Diese genetische Information findet sich dort chemisch in Form der so genannten Desoxyribonukleinsäure (DNS oder engl. DNA). Die DNA ist ein Biomolekül, das in seiner Struktur als langes Kettenmolekül an eine Wendeltreppe oder eine in sich verdrehte Leiter (Doppelhelix) erinnert. Die Erbinformation ist wie Buchstaben in einem Wort in Form von vier verschiedenen Basen, oder Nukleotide (C = Cytosin, G = Guanin, T = Thymin und A = Adenin) gespeichert, welche, um im Bild zu bleiben, die Sprossen dieser Leiter ausmachen. Hierbei steht einem T immer ein A, und einem C immer ein G gegenüber, man sagt die Basenpaarung ist zueinander komplementär. Diese Komplementarität stellt eine Verdopplung der Erbinformation dar und ist sehr bedeut-

sam für die Konservierung der Erbinformation bei der Zellteilung.

Gene stellen die funktionellen Untereinheiten der Erbinformation dar. Der Mensch hat zwischen 20.000 und 25.000 Gene. Die für die Übersetzung und Umschreibung in Proteine verantwortlichen Basenpaare dieser Gene machen nur etwa 1,5 Prozent der gesamten Anzahl der 3 Milliarden Basenpaare eines menschlichen Genoms aus. Ein höherer Anteil der Basenpaare des Genoms ist für die Regulation der Aktivität dieser Gene verantwortlich.

#### 3.2.1. Was sind Mutationen?

Hier soll von Mutationen auf der molekularen Ebene gesprochen werden, da diese Ebene für das Verständnis der heute in der VHL-Diagnostik eingesetzten Verfahren bedeutsam ist. Im engen Sinne des Wortes sind Mutationen pathologische, also krankmachende oder zumindest sehr sicher krankheitsassoziierte Veränderungen der DNA. Die enge Verknüpfung mit den klinischen Konsequenzen dieser Veränderungen ist wichtig, wie im Abschnitt **Genotyp-/Phänotyp-Korrelationen** beschrieben wird.

Bei den Punktmutationen sind nur einzelne Bausteine (Nukleotide) der DNA betroffen, wobei ein Nukleotid verloren (Deletion) gehen oder eingefügt (Insertion) werden oder durch ein anderes ausgetauscht (Substitution) werden kann. Bei den größeren Veränderungen können mehrere Nukleotide in den drei genannten Qualitäten (Substitution, Deletion oder Insertion) betroffen sein.

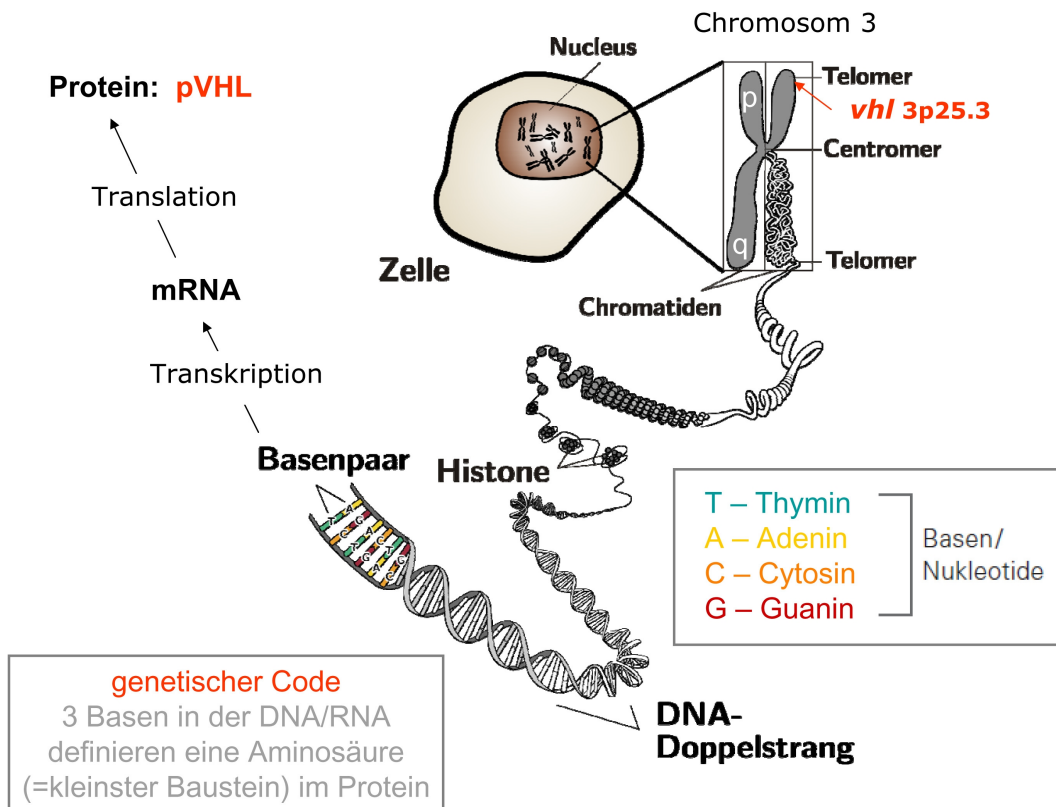


Abb. 16: Organisation der Erbinformation und deren Umsetzung. Im Zellkern (Nucleus) wird die genetische Information auf langen DNA-Molekülen gespeichert und in Form von Chromosomen bei der Zellteilung an die beiden Nachfolgezellen weitergegeben. Jedes Chromosom stellt den höchsten Kondensationsgrad des DNA-Moleküls dar und besteht aus jeweils zwei identischen Kopien, (die des Vaters und der Mutter), die sich bei einer Zellteilung gleichmäßig auf die beiden Tochterzellen verteilen. Die Erbinformation wird durch die Abfolge der vier Basen Cytosin, Guanin, Thymin und Adenin gespeichert. Um von diesem Bauplan die Information in Funktion umzusetzen, erfolgt zunächst die Übersetzung (Transkription) in einen Botenstoff (messenger Ribonukleinsäure = mRNA). Dieser Botenstoff kann aus dem Nucleus in die Zelle transportiert werden, wo danach die Übertragung der Information des Botenstoffs (Translation) in ein Eiweiß (Protein) erfolgt. Hierbei wird jeweils die Information aus der Abfolge von drei Basen als Erkennungsschiffre (genetischer Code) für eine der 20 Aminosäuren, aus denen Proteine aufgebaut werden, genutzt. Die Proteine setzen dann die in der DNA vorhandene Information in die entsprechenden molekular-zellulären Funktionen um. Es wird klar, dass ein Fehler in der DNA in einer Störung des Proteins resultiert. Wichtig ist, dass auf jeder Ebene dieser Informationsumsetzung zusätzliche Regulationsmechanismen eingeschaltet sind und dass auf jeder dieser Ebenen ebenfalls Störungen auftreten können, über die es zum Auftreten von pathologischer (also fehlerhaften) Funktion des Proteins kommen kann.

Tabelle 2: Eine DNA-Variante ist eine DNA-Veränderung (vereinfachte Darstellung)

I. Bezogen auf die funktionellen Konsequenzen unterscheidet man drei Formen:

<b>(1) Polymorphismus</b>	<b>(2) Mutation</b>	<b>(3) DNA-Variante mit unklarer klinischer Signifikanz (UV)</b>
DNA-Variante ohne funktionellen Effekt	DNA-Variante mit funktionellem Effekt	DNA-Variante, bei der nicht zwischen (1) und (2) unterschieden werden kann

II. Bezogen auf die strukturellen Ereignisse unterscheidet man drei Formen:

<b>(1) Deletion</b>	<b>(2) a. Insertion, b. Amplifikation</b>	<b>(3) Substitution</b>
DNA-Verlust	DNA-Zugewinn a. Einfügen b. Vermehrung	DNA-Austausch

III. Bezogen auf die Dimension der Grössenordnung unterscheidet man drei Formen:

<b>(1) Einzelbasenpaar</b>	<b>(2) grössere Genomabschnitte betreffend</b>	<b>(3) Gesamtgenom betreffend</b>
= Punktmutationen	Genrearrangements, Translokationen	Hyperdiploidie

Der Mensch hat in seinem Genom eine große Zahl von sogenannten DNA-Polymorphismen. Das sind DNA-Veränderungen, denen bei gründlicher und umfassender Bewertung keine funktionelle Bedeutung zukommt, d.h. sie sind nicht krankmachend. Diese Polymorphismen sind vielmehr Ausdruck der Variabilität unseres Genoms, wobei heute viele Einzelheiten noch unklar sind.

### 3.2.2. Wie entstehen Mutationen?

Mutationen treten sehr häufig auf. Jeder Mensch erlebt, oder erleidet im Laufe seines Lebens - ja geradezu täglich - Millionen von Mutationen. Hierbei gibt es eine Vielzahl von sehr verschiedenen Ursachen. Man unterscheidet die endoge-

nen von den exogenen Ursachen. Endogene Ursachen: Die Körperzellen von Organen wie unserem Blut- und Abwehrsystem, unserem Magen/Darmtrakt müssen sich täglich in großer Zahl teilen, um ihre normale Funktion wahrnehmen zu können. Bei jedem Zellteilungsvorgang wird in jeder sich teilenden Zelle unser gesamtes Erbgut einmal kopiert, was im Idealfall ohne Fehler geschehen sollte. Um diese Fehlerfreiheit zu gewährleisten, hat sich ein komplexer Kontrollapparat von so genannten DNA-Reparatur-Proteinen und nachgeschalteten „Zelltod“-Proteinen entwickelt, die die Zelle in die Lage versetzen, entweder den Fehler zu beheben oder aber die Zelle, bei der dies nicht möglich ist, kon-

trolliert zu zerstören. Trotzdem kommt es regelmäßig dazu, dass ein Fehler bei der Vervielfältigung dieser Wachstums- und Differenzierungsaufsicht entkommt.

**Exogene Ursachen:** Durch unsere Umwelt sind wir täglich einer Vielzahl von Mutationen begünstigenden Faktoren ausgesetzt. Dies sind zum Teil natürliche Faktoren, wie die natürliche Strahlung, einschließlich bestimmter Anteile des Sonnenlichtes. Aber auch Viren und Bestandteile von unserer Nahrung und von Genussmitteln (Rauchen etc.) wirken mutationserzeugend. Diese Mutagene wirken physikalisch oder chemisch auf unsere DNA so ein, dass Mutationen entstehen können.

Entstehen diese Mutationen während der Reifung der Geschlechtszellen, wird damit eine Mutation permanent in unserem Erbgut an die Nachkommen weitergegeben. Man nennt diese Veränderung (Alteration) eine Keimbahn-Mutation. Sind keine Geschlechtszellen sondern lediglich Körperzellen betroffen, spricht man von somatischen Mutationen, bzw. Genveränderungen. Auch im VHL-Gen können Mutationen, die als somatisch Mutation auftreten, bedeutsam sein, wenn sie im Tumorgewebe bei VHL-Patienten als zweite Mutation auftreten oder auch bei nicht von VHL betroffenen Patienten, die ein sporadisches klarzelliges Nierenzellkarzinom entwickeln. Hierbei sind dann beide Mutationen (Zweitreffler-Modell) somatisch.

### 3.2.3. Nachweis von Mutationen

War 1996 - wenige Jahre nach der Isolierung des VHL-Gens - die Rate des Mutationsnachweises mit den damals zur Ver-

fügung stehenden molekulargenetischen Untersuchungsverfahren etwa 60 Prozent, so beträgt sie durch die Anwendung ergänzender Nachweismethoden heute nahezu 95 Prozent. Heute werden bei der Entdeckung (Detektion) von DNA-Veränderungen zum Nachweis von VHL-Mutationen im Wesentlichen Methoden eingesetzt, die auf den beiden relevanten Ebenen Veränderungen mit ausreichender Empfindlichkeit (Sensibilität) nachweisen können. Die erste Ebene umfasst den Nachweis (Detektion) von sehr kleinen Veränderungen, die einige wenige Basenpaare, im Extremfall auch Punktmutationen umfassen. Die zweite Ebene betrifft den Nachweis von größeren genetischen Veränderungen (Rearrangements oder Deletionen, Duplikationen, etc.).

(1) Die Veränderungen auf der Ebene der Nukleotide können mit Hilfe der Gensequenzierung entdeckt werden. Bei diesen Methoden wird die Reihenfolge der Basen/Nukleotide an jeder Position des Genes bestimmt.

(2) Sind die Veränderungen wesentlich umfangreicher (z.B. Deletionen und Rearrangements) als nur einige Nukleotide betreffend, müssen zum Nachweis andere Methoden als die Sequenziermethode eingesetzt werden. Vor einigen Jahren wurde die so genannte Multiplex ligationdependent probe amplification = MLPA-Methode in die VHL-Gendiagnostik eingeführt. Hiermit kann man nachweisen, dass ein größerer Bereich im VHL-Gen oder um das Gen herum verloren gegangen ist, verdoppelt wurde, bzw. ob andere größere genetische Rearrangements vorliegen. Neben der MLPA-

Methode kommt auch der Q-RT-PCR (quantitative real time polymerase chain reaction) eine Bedeutung bei der Detektion größerer Genalterationen zu.

### 3.3. Bewertung von Mutationen

Wichtig, da für die klinische Bedeutung relevant, sind die Auswirkungen solcher Mutationen auf die Funktion des Genproduktes, des VHL-Proteins. Hier werden verschiedene Mutationseffekte unterschieden: eine so genannte Missense-Mutation führt dazu, dass der Austausch eines Nukleotids durch ein anderes Nukleotid lediglich zur Veränderung einer Aminosäure im VHL-Protein führt, wohingegen eine Nonsense-Mutation dazu führt, dass es entweder direkt am Ort der Mutation oder im weiteren Verlauf der Transkription der DNA-Kette zum Abbruch des Proteins kommt und somit ein verkürztes und damit funktionell wesentlich umfangreicher eingeschränktes Protein entsteht. Eine Bewertung der Mutation bezüglich ihres Effektes, ein Vergleich mit Daten aus der Literatur, die anzeigen, ob eine Mutation identischer Natur bereits als eindeutig krankmachend bewertet werden konnte, sind ein wesentlicher und recht aufwendiger Teil der Bewertung (Befundung) der Untersuchungsergebnisse. Hier soll auch deutlich herausgestellt werden, dass sich die Bewertung einer DNA-Variante mit dem Fortschritt der Wissenschaft auch ändern kann. Diese Komplexität und Problematik der Befundinterpretation erklärt sofort, (1.) warum ein genetischer Test, wie hier beschrieben, kein „einfacher“ Labortest ist, und (2.) dass – insbesondere bei den „UVs“ (siehe Tabelle 2) – eine regelmäßige

ge Nachbeurteilung des Testergebnisses notwendig wird. Man spricht dann davon, dass die Veränderung im Genom (Genotyp) eine funktionelle Konsequenz im klinischen Erscheinungsbild (Phänotyp) verursacht. Die **Genotyp-Phänotyp-Korrelation** stellt die Basis dar für die klinische Bedeutung der molekulargenetischen Analysen. Wenn eine gesicherte Verknüpfung (Assoziation) zwischen einer gefundenen Mutation und einer daraus resultierenden klinischen Konsequenz besteht, wird die Bedeutung des Gentestes z.B. für die genetische Beratung deutlich. Die klinische Subklassifikation (vgl. Kapitel 1. Übersicht) lässt sich auch mit einem qualitativen Unterschied an gefundenen Mutationen in Verbindung bringen. Bei der Gesamtheit aller VHL-Patienten fanden sich bisher bei etwa 50-60 Prozent Missense-Mutationen, 20-30 Prozent grosse Deletionen, 12-20 Prozent Mikrodeletion und Insertionen, sowie 7-11 Prozent Nonsense-Mutationen. Dies Verhältnis verschiebt sich beeindruckend, wenn hierbei die beiden Typen 1 und 2 getrennt berücksichtigt werden: So finden sich beim Typ 2 fast ausschließlich Missense-Mutationen (über 90 Prozent), durch die das VHL-Protein nur geringfügig verändert wird. Dahingegen verändern die im Typ 1 gefundenen Mutationen das VHL-Protein bzgl. seiner räumlichen Struktur erheblich. Der Typ 1 (etwa 80 Prozent) wird häufiger gesehen als der Typ 2 (etwa 20 Prozent). Bis heute sind weltweit etwa 1000 VHL-Mutationen beschrieben und in Datenbanken (<http://www.umd.be>, u.a.) aufgelistet worden.

### 3.4. Genetische Beratung bei VHL

Dr. Graul-Neumann, Berlin

Die von Hippel-Lindau-Erkrankung ist eine autosomal dominante genetisch bedingte Erkrankung. Autosomal bedeutet, dass die Erbanlage, die das Merkmal verursacht, nicht auf einem Geschlechtschromosom, sondern auf einem anderen Chromosom der übrigen 22 Chromosomenpaare (Autosomen) liegt. Das heißt, das Merkmal kann unabhängig vom Geschlecht, bei Frauen oder Männern gleichermaßen auftreten. In den Körperzellen liegt die genetische Information (abgesehen von den Geschlechtschromosomen X und Y) jeweils doppelt vor, wobei je ein vollständiger Chromosomensatz vom Vater und einer von der Mutter stammt. Wenn die Veränderung eines Gens, entweder des auf dem mütterlichen oder des auf dem väterlichen Chromosom, bereits zur Merkmalsausprägung führt, spricht man von dominanter Genwirkung (das veränderte Gen überdeckt die Ausprägung des Normal-Gens).

Jedes Kind eines Trägers der veränderten Erbanlage hat eine Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent ebenfalls Genträger zu sein und damit zu erkranken. Entscheidet sich ein Elternpaar, von dem ein Elternteil das defekte VHL-Gen trägt, für ein Kind, so besteht eine 50 prozentige Wahrscheinlichkeit, dass das defekte Chromosom vererbt wird. Es ist bisher nicht vorgekommen, dass die Erbanlage eine Generation überspringt. Es gibt allerdings einige wenige Genträger, die bis ins Erwachsenenalter keine VHL-Symptomatik hatten. Eine genetische

Testung eines Kindes ist ca. ab dem 4. Lebensjahr sinnvoll, da etwa zu diesem Zeitpunkt frühestens Veränderungen im Sinne von VHL aufgetreten sind und dann die entsprechenden Vorsorgeuntersuchungen begonnen werden sollten.

Wenn eine genetisch bedingte Erkrankung wie VHL erstmals in einer Familie auftritt, (das heißt, dass beide Elternteile der betroffenen Person nicht das defekte Gen haben) dann ist von einer Neumutation in einer zur Befruchtung gelangten Keimzelle (mütterlicher oder väterlicher Herkunft) auszugehen. Somit kann eine Genveränderung auch durch eine Neumutation entstehen.

Seit Verabschiedung des Gendiagnostikgesetzes in 2009 dürfen genetische Untersuchungen nur dann durchgeführt werden, wenn der Betroffene nach eingehender genetischer Beratung ausdrücklich eingewilligt hat. Eine Blutabnahme im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes ohne eine genetische Beratung ist grundsätzlich zulässig, wenn der Patient schriftlich einwilligt. Das Befundergebnis soll aber bei Bestätigung im Rahmen einer genetischen Beratung erläutert werden. Eine prädiktive Untersuchung (d.h. Untersuchung von möglichen Genträgern, die bisher keine Erscheinungen einer VHL-Erkrankung haben) darf nur durch einen Facharzt/ärztin für Human-genetik durchgeführt werden.

#### Wann ist an die VHL-Erkrankung zu denken?

- Wenn bereits ein Betroffener in der Familie bekannt ist.
- Ein Vorkommen von VHL in der Familie ist bislang noch nicht bekannt,

es ist aber ein Tumor in sehr jungen Jahren entstanden oder es sind mindestens zwei VHL-typische Tumoren aufgetreten.

- Beim Auftreten von nur einer Tumorart kann eine molekulare Untersuchung bzgl. VHL (als Differentialdiagnose) in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei einem frühem Erkrankungsalter und/oder dem Auftreten mehrerer, eventuell beidseitiger Tumoren.

### **Wie ist der Ablauf einer genetischen Beratung?**

Sollte auf Grund der oben genannten Kriterien eine genetische Beratung angezeigt sein, wird zunächst die Familiengeschichte hinterfragt, ob z.B. Angehörige früh verstorben sind, oder ob bestimmte Operationen oder Behinderungen vorkamen. Die Familiengeschichte wird mittels eines Stammbaums visualisiert. Anschließend wird die gesundheitliche persönliche Vorgeschichte besprochen und ärztliche Befundberichte überprüft.

Wird aus den Erhebungen ersichtlich, dass ein Verdacht auf VHL vorliegen könnte, wird auf Wunsch eine molekulargenetische Diagnostik veranlasst. Dazu muss der Ratsuchende schriftlich einwilligen. Dieser hat natürlich auch das Recht, dies nicht wissen zu wollen. Dem Ratsu-

chenden wird ferner der Erbgang erklärt (wie vor) und das Risiko, die Erkrankung an die Kinder weiterzugeben, erläutert. Das Thema „Kinderwunsch“ kann in einer genetischen Beratung bei Bedarf ausführlich besprochen werden.

Liegt das Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung vor, so wird der Endbefund mit dem Ratsuchenden besprochen. Sollte sich der Verdacht auf VHL bestätigt haben, wird auf die nötigen jährlichen Kontrolluntersuchungen hingewiesen (jährlich Kernspintomografie des ZNS und Abdomen, Augenuntersuchung und Bestimmung der Hormonwerte Adrenalin bzw. Noradrenalin im Blut oder Urin).

### **Wo finden Ratsuchende eine genetische Beratungsstelle?**

Eine genetische Beratung kann man in einem Humangenetischen Institut einer Universität oder in einer Humangenetischen Praxis durchführen lassen (s. auch Kapitel 16 Weiterführende Hinweise und Links).

### **Wie finden Beratungsstellen ein genetisches Labor?**

Die Ärzte, die genetisch beraten, senden die Blutprobe in ein dafür qualifiziertes Labor (siehe auch Kapitel 16 Weiterführende Hinweise und Links).

## 4. Molekulare Grundlagen der VHL-Erkrankung

Prof. Dr. Brauch, Stuttgart und Prof. Dr. Decker, Ingelheim

### Zusammenfassung

Seit der Klonierung des VHL-Gens im Jahr 1993 in der chromosomalen Bande 3p25.3 ist unser Verständnis des molekularen Aufbaus des Gens und des Zusammenhangs der Struktur mit der normalen und der krankhaft veränderten Funktion des VHL-Proteins deutlich gewachsen.

Verschiedene Funktionen des VHL-Proteins sind aufgeklärt worden. Die bis heute am besten verstandene Funktion ist die Regulation anderer Gene als Antwort auf die Sauerstoff-Konzentration in der Zelle. Das VHL-Protein ist Bestandteil eines so genannten Multimer-Proteins, hierbei lassen sich verschiedene funktionelle Bereiche räumlich zuordnen. Die Verteilung der bis heute bei VHL-Patienten beschriebenen Mutationen ist nicht zufällig, sondern scheint den verschiedenen Funktionen der einzelnen Genregionen zu entsprechen.

Das VHL-Protein ist ein Tumorsuppressor, welcher in seiner Funktion dem so genannten Zweittreffer-Modell folgt. Dieses Modell beschreibt den molekularen Mechanismus der Tumorentstehung als eine Abfolge von zwei genetischen Störungen in den beiden Allelen des gleichen Gens, die als Konsequenz den Verlust der Funktion des Genproduktes zur Folge hat. Meist geht dabei eine negative Regulation verloren, d.h. der Verlust ei-

ner Wachstumskontrolle führt zur Tumorentstehung.

Das VHL-Gen wurde bereits 1988 durch molekulargenetische Untersuchungen an Blutproben Angehöriger vieler betroffener VHL-Familien auf dem kurzen Arm des Chromosoms 3 lokalisiert. Erst später, im Jahre 1993, konnte es isoliert und charakterisiert werden. Heute wird die genaue Lokalisation mit 3p25.3 angegeben. Dieser Genort beherbergt die biologische Information, d.h. die Bauanleitung des VHL-Tumorsuppressor, dessen Gensequenz mit einer Länge von 642 Basenpaaren (ehemals 855 Basenpaare, Abb. 17) angegeben wird. Sie setzt sich aus einer Abfolge von nur vier sogenannten Nukleinbasen A, C, G, und T zusammen und enthält drei Bereiche mit funktioneller Information, sogenannte Exons, dazwischen liegen stumme Bereiche ohne Information. Das VHL-Gen ist evolutionär hoch konserviert, d.h. auch Säugetiere, Fische, Insekten und Würmer benötigen dieses Gen, bzw. seine entwicklungsgeschichtlichen Vorläufer. Das spricht für die fundamentale Bedeutung des VHL-Genproduktes und seinen biologischen Funktionen, die bereits früh in der Entwicklung aller Lebewesen (Phylogenese) eine entscheidende Rolle gespielt haben. Das VHL-Gen kommt im gesamten Ge-



nom nur einmal vor. Trotz elementarer Bedeutung ist es im Vergleich zu vielen anderen wichtigen Genen sehr klein. Um aus der genetischen Speicherinformation

eine biologische Aktivität zu bilden, muss das VHL-Gen zunächst in einen Botenstoff, eine sogenannte messengerRNA „umgeschrieben“ werden.

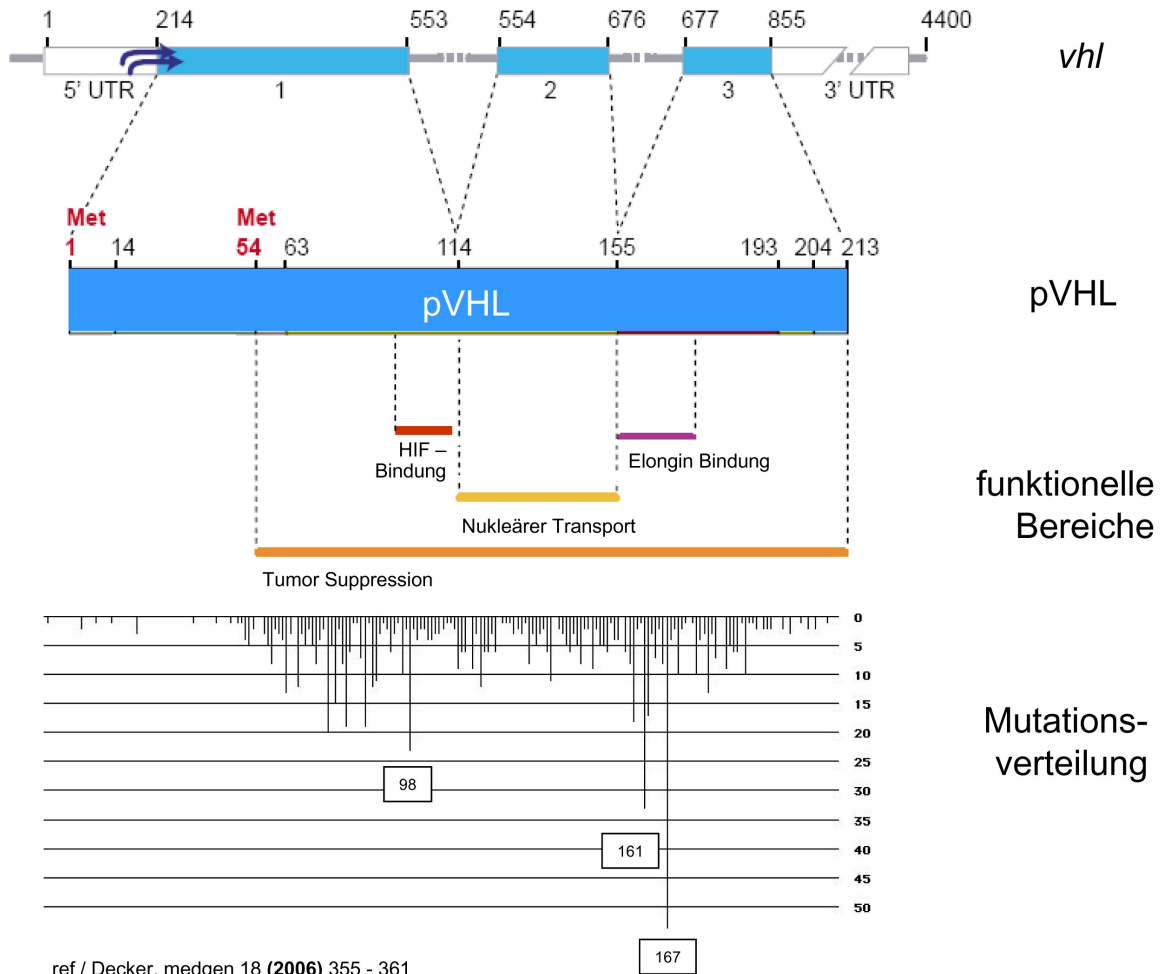


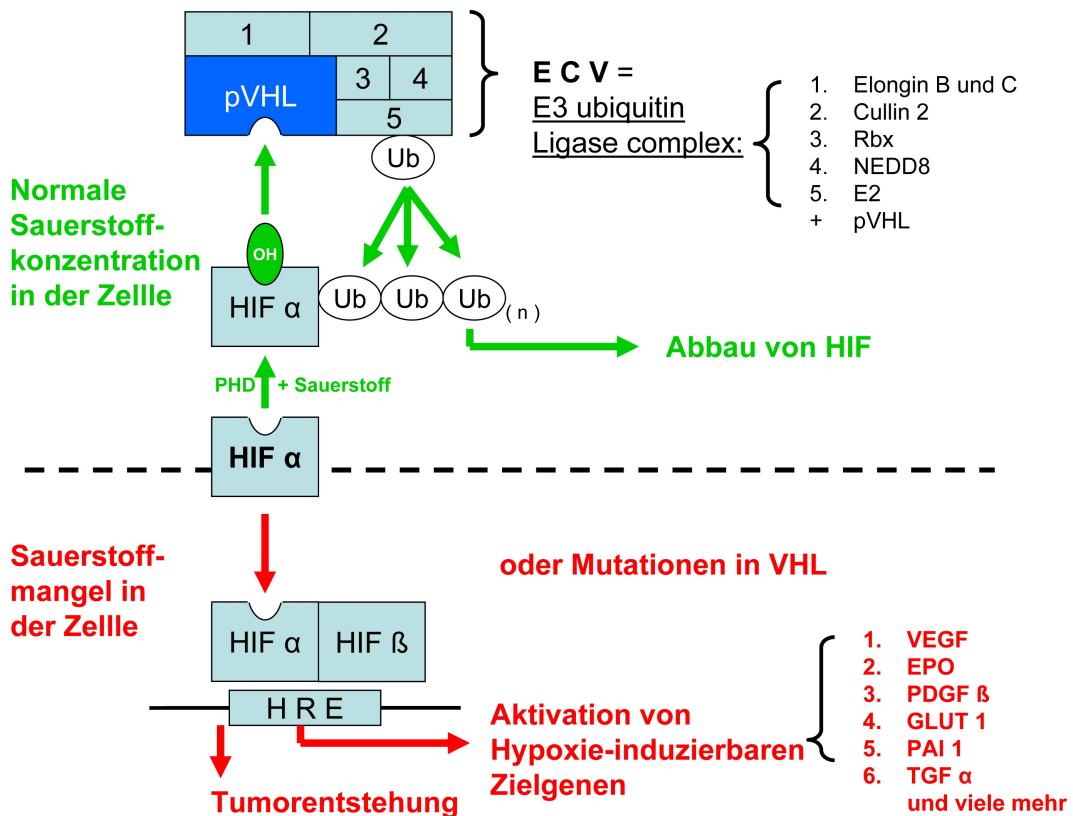
Abb. 17: Darstellung des VHL-Gens, dessen Genprodukt - das VHL-Protein (pVHL) mit seinen funktionellen Bereichen und Häufigkeit bekannter Keimbahn-Mutationen. Die Ziffern 1 – 855 beziehen sich auf die ursprünglich beschriebenen Nukleinsäuren im Gen, die Ziffern 1 bis 213 auf die Aminosäuren im Protein. Die verschiedenen Grautönen dargestellten Bereiche beziehen sich auf funktionelle Bereiche, die für die spezifische Bindung an andere Proteine (z.B. HIF, siehe Text), den Transport von VHL in den Zellkern und die Tumorentstehung verantwortlich sind. Die Mutationsverteilung mit den beiden häufig betroffenen Regionen (um Aminosäureposition 98 und zwischen 161 und 167) korrespondiert mit der funktionellen Bedeutung der entsprechenden Proteinregionen für HIF- $\alpha$  und Elongin Bindung. Die Mutationsverteilung zeigt, dass mit Ausnahme des vorderen Exon 1 Bereichs generell fast alle Nukleinsäuren von Mutationen betroffen sein können. Zwar können dort Mutationen ebenso auftreten, diese sind aber wahrscheinlich nicht lebensfähig und daher nie beobachtet worden.

Jetzt erst kann die Zellmaschinerie ein Eiweiß, das VHL-Protein, herstellen. Das VHL-Protein besteht aus 213 Eiweißbausteinen, den Aminosäuren, wobei sich ihre Anzahl aus der Gensequenz ermitteln lässt, denn jeweils 3 Nukleinbasen liefern den Code für eine Aminosäure ( $642 \text{ Nukleinbasen} / 3 = 213 \text{ Aminosäuren}$ ). Der Umschreibeprozess vom Gen zum Eiweiß kann „flexibel“ stattfinden, d.h. der Ablesevorgang zur Herstellung des VHL-Proteins kann variieren, weshalb verschiedene Ausprägungen des VHL-Proteins bekannt sind, jedoch bezeichnet man heute das 213 Aminosäure umfassende Protein allgemein als „das VHL-Protein“. Das VHL-Protein ist ein Tumorsuppressor, d.h. Wort wörtlich es kann die Entstehung von Tumoren unterdrücken. Im Allgemeinen regulieren Tumorsuppressoren die Zellteilung oder sie können auch beim Auftreten von „Schäden“ den Selbstmord (Apoptose) der Zelle einleiten, um so den Prozess der Entartung zu verhindern. Der VHL-Tumorsuppressor nimmt seine Kontrollfunktion jedoch ganz anders wahr. Er markiert verbrauchte oder überschüssige Signale für deren kontrollierten Abbau, d.h. er ist ein wesentlicher Bestandteil der zellulären „Müllabfuhr“. Durch ihre kontrollierte Entsorgung wird die Aktivität von Signalmolekülen empfindlich genau eingestellt und somit die Entartung der Zelle durch falsche Signalgebung verhindert. Genau genommen hat das VHL-Protein mehrere Funktionen, jedoch wird derzeit die Bildung und Funktion des sogenannten Multimer-Proteins dem sogenannten E3 Ubiquitin Ligase (ECV)-Komplex (Abb. 18) am besten verstanden, das eine Überlastung der Zelle mit „Abfall“ verhin-

dert. Der bekannteste durch den VHL-Tumorsuppressor regulierte Signalstoff ist HIF- $\alpha$ , der zur Familie der durch Hypoxie induzierbaren Faktoren gehört (Abb 18). Hypoxie bedeutet Sauerstoffmangel und somit wird klar, dass das VHL-Protein normalerweise mit der Regulation der Sauerstoffversorgung einer Zelle zu tun hat. Eine hohe HIF- $\alpha$  Konzentration signalisiert der Zelle mehr Botenstoffe zur Bildung neuer Blutgefäße und somit eine bessere Sauerstoffversorgung zu „aktivieren“. Da die Versorgung mit Blutgefäßen das Tumorwachstum begünstigt, ist die intrazelluläre Konzentration des kurzlebigen HIF- $\alpha$  Proteins eine sehr genau regulierte Stellgröße. Der zu Grunde liegende Kontrollmechanismus funktioniert wie folgt: In Abhängigkeit von der intrazellulären Sauerstoffspannung wird HIF- $\alpha$  an einer spezifischen Stelle chemisch durch Anbringen von OH-Molekülen so verändert, dass es an den ECV-Komplex binden kann. Diese ECV-Bindung stellt eine Markierung dar, die wiederum die Erkennung durch die zelluläre Proteinabbaumaschinerie (Proteasom) ermöglicht. Man sagt auch, das VHL-Protein wird ubiquitiniert und anschließend degradiert. Dieser Vorgang der HIF- $\alpha$  Erkennung durch das VHL-Protein sowie die Bindung weiterer Faktoren im ECV-Komplex (Elongin B und C/Cul27pVHL) für die nachfolgende „Eiweißentsorgung“ ist in Abb. 18 dargestellt: Ist der Sauerstoffgehalt der Zelle zu gering, erfolgt keine chemische Veränderung von HIF- $\alpha$  und seine Konzentration steigt an, da es nun nicht mehr abgebaut werden kann. In der Folge kommt es zu einer Kaskade von Wechselwirkung über sogenannte HRE (hypoxia responsive

elements) und zur Regulation sauerstoffkonzentrationsabhängiger Zielgene. Mehr als 60 dieser Gene sind bereits bekannt, dazu gehören VEGF (vascular endothelial growth factor), EPO (erythropoietin),

GLUT-1 (glucose transporter 1), PDGF (platelet derived growth factor), TGF  $\alpha$  (transforming growth factor alpha) und viele andere.



ref / Decker, Brauch Encyclopedic Reference of Cancer (2009) Vol. 4, 3185 – 3191

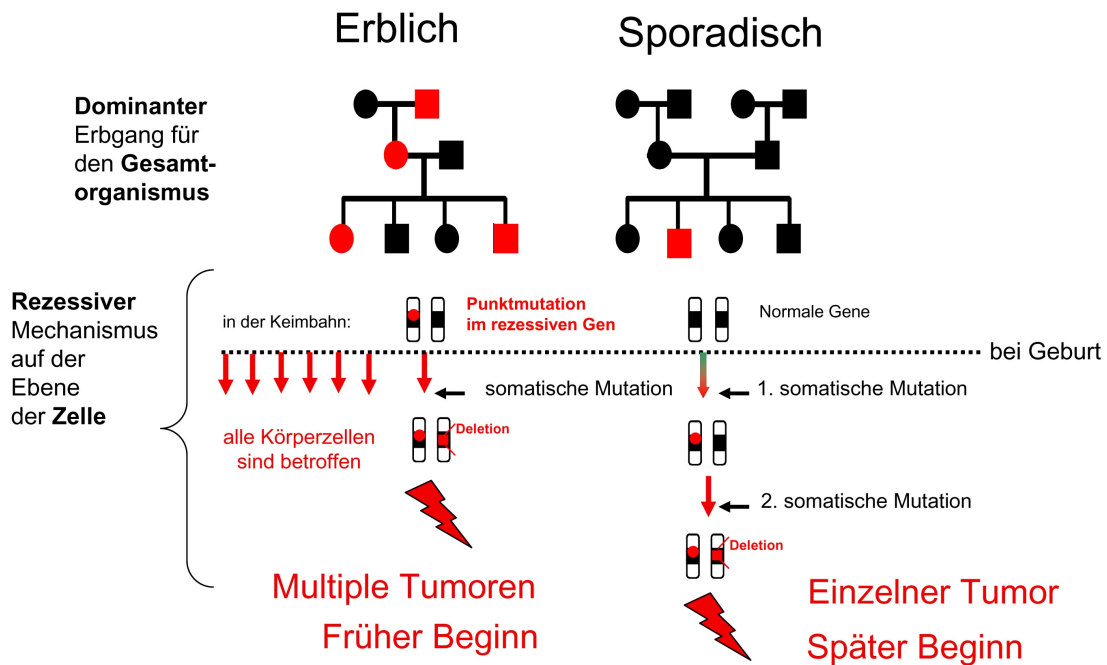
Abb. 18: Darstellung der normalen und der gestörten Funktion des VHL-Proteins (pVHL) im Zusammenhang mit der Bindung und chemischen Veränderung (Modifizierung) von HIF- $\alpha$  (s.Text). Die Wechselwirkung von pVHL und HIF- $\alpha$  kann man sich wie einen Schalter vorstellen, der bei Änderung des Sauerstoffgehalts der Zelle umgelegt wird. Oben ist der Zustand mit normaler Sauerstoffkonzentration und kontrolliertem Abbau von HIF- $\alpha$  gezeigt. Unten ist der Zustand bei Sauerstoffmangel oder beim Vorliegen einer VHL-Mutation dargestellt. Die Hauptaufgabe des Komplexes E3 Ubiquitin Ligase-Komplexes ist die sogenannte Ubiquitinierung von HIF- $\alpha$ . Dies ist das Anhängen von Ubiquitin-Resten (Ub), eine chemische Modifizierung für den nachfolgenden vollständigen Abbau des so markierten HIF- $\alpha$ .

Durch eine VHL-Mutation wird die Situation des Sauerstoffmangels dauerhaft nachgeahmt. Diese ununterbrochene Imitation einer Hypoxie (Pseudohypoxie) führt zum chemischen Stress für die Zelle und über weitere Schritte, die im Detail noch nicht vollständig verstanden sind, zur Umwandlung der Zelle in eine Krebszelle.

Das „Notsignal Sauerstoffmangel“ kann aber auch durch Mutationen im VHL-Gen nachgeahmt, d.h. phänotypisch kopiert werden. Mutationen im VHL-Gen, die mit Ausnahme des Exon 1 fast jedes der 642 Nukleotide betreffen können, stören den Bauplan des VHL-Proteins derart, dass das veränderte VHL-Protein die Bindung von HIF- $\alpha$  nicht oder nur noch eingeschränkt bewerkstelligen kann. Im schlimmsten Fall kann es ganz fehlen. In der Folge wird HIF- $\alpha$  nicht mehr ausreichend entsorgt und es kommt zur Tumorbildung mit verstärkter Blutgefäßbildung (Abb. 18), woran das bereits erwähnte VEGF maßgeblich beteiligt ist. Wie dieser Regelmechanismus in den einzelnen Zielorganen des VHL-Syndroms (Zentrales Nervensystem, Niere, Nebenniere, Pankreas etc.) durch die bekannten VHL-Mutationen gestört und beeinflusst wird, ist derzeit noch unklar. Bislang wurde beobachtet, dass einige leichte Mutationen, sogenannte Missense-Mutationen (Unsinntmutationen), die im VHL-Gen nur eine Nukleinbase betreffen und zum Einbau einer „falschen Aminosäure“ im VHL-Protein führen und die insbesondere die HIF- oder Elonginbindung beeinträchtigen, die Ausprägung des VHL-Krankheitstyps mit Phäochromozytomen (VHL-Typ2) begünstigen. Im Gegensatz dazu führen grobe Mutationen, die mehrere Nukleinbasen betreffen oder sogar eine längere Gensequenz stören zu einer größeren Beeinträchtigung oder gar dem völligen Fehlen des VHL-Proteins und seiner Funktion. Sie sind mit dem VHL Typ 1, dem Krankheitsbild ohne Phäo-

chromozytome assoziiert und manifestieren sich unter anderem häufig als Nierenzellkarzinom. Noch ungeklärt ist, warum fast alle Mutationen in den Geweben des zentralen Nervensystems „wirken“, so dass dort dann Angiome und/oder Hämangioblastome entstehen. Dem Mechanismus der sauerstoffabhängigen Regulation spezifischer Zielgene kommt ein großer klinischer Stellenwert zu. Dieser Mechanismus wurde bereits zur Entwicklung erster gezielter Therapieansätze genutzt (s.unten). In Tumoren wie Nierenzellkarzinomen (NZK) und Hämangioblastomen konnte die umgekehrte Regulation von VHL und VEGF gezeigt werden. So bewirkt viel VHL-Protein ein niedriges VEGF, aber wenig VHL-Protein erhöht die Menge an VEGF, was Tumor- und Gefäßneubildung begünstigt. Neben der reaktiven Anpassung bei Veränderung der Sauerstoffkonzentration in der Zelle spielt das VHL-Protein auch eine Rolle bei der Induktion des Zellzyklusarrest und bei der Regulation anderer für das Tumorstadium bedeutsamer Faktoren, Mechanismen die derzeit intensiv beforscht werden. So ist noch erwähnenswert, dass kürzlich die Wechselwirkung des VHL-Proteins mit einem anderen Effektormolekül, der sogenannten atypischen Protein Kinase C gezeigt wurde, was möglicherweise für die Entstehung von Phäochromozytomen bedeutsam sein könnte.

Der verantwortliche pVHL-Wirkmechanismus basiert auf dem Modell der Tumorsuppressor Gene und einer Zweischritt-Inaktivierung (Abb.19).



© Decker (1996) Habilitationsschrift

Abb. 19: Darstellung des Wirkmechanismus des VHL-Tumorsuppressorgens im so genannten Zweitreffer Modell. Hierbei sind die molekularen Mechanismen, die zur Entstehung eines erblichen VHL-Tumors und eines nicht-erblichen (sporadischen) Nierenzellkarzinoms beitragen, identisch. In beiden Fällen ist das VHL-Gen durch Mutationen betroffen, die die tumorunterdrückende Wirkung des VHL-Proteins aufheben. Jede unserer Körperzellen besitzt zwei Kopien des Chromosoms 3 (alle Autosomen = nicht Geschlechtchromosomen liegen als homologe Chromosomen vor). Davon stammt je eine Kopie vom Vater und die andere Kopie von der Mutter. Somit liegen die beiden Kopien des VHL-Gens als väterliche und mütterliche Kopie (Allel) vor. Auf der Ebene der einzelnen Körperzelle müssen beide Allele inaktiviert werden, damit es zum Verlust der Genfunktion kommen kann. Dies liefert den Hintergrund für den Begriff des Zweitreffer Modells der Tumorsuppressor Gene. Man spricht in diesem Fall, wenn für die Ausprägung des Krankheitsbildes beide Allele betroffen sein müssen, von einem rezessiven Mechanismus. Der einzige Unterschied zwischen der erblichen und sporadischen Form ist der, dass bei der erblichen Form die erste Mutation bereits in der Keimbahn vorliegt, d.h. dass sie über die Geschlechtszellen an die Nachfahren weitergegeben werden kann, und dass diese Mutation dann in allen Körperzellen von Geburt an vorliegt. Dies muss man sich wie eine lebenslange Hypothek vorstellen. Es ist dann nur eine Frage der Zeit und des Zufalls, bis eine weitere Mutation auf dem bis dahin ausgleichenden Allel hinzukommt, denn auch im Normalzustand ereignen sich Mutationen häufig. Dieser zweite „Treffer“, die sogenannte homologe Inaktivierung, führt dann zum Vollbild des pVHL-Funktionsverlustes. Die beiden Blitze deuten an, dass weitere genetische Ereignisse eintreten, damit ein Tumor entsteht. In diesem Modell wird klar, (1) warum sich Tumoren vom selben histologischen Typ bei erblichen Tumoren innerhalb einer Familie geradezu dramatisch häufen können. Ebenso wird klar, (2) dass diese erblichen Tumoren bei deutlich jüngeren Personen auftreten als die sporadischen Tumorformen, da bei

letzteren beide Mutationen durch Anhäufung (Kumultation) über einen längeren Zeitraum und durch Zufall in derselben Zelle zusammen kommen müssen. Hier kann es zeitliche Unterschiede von über 20 Jahren geben. Beim erblichen Tumor kommt es mit fortschreitendem Alter geradezu gesetzmäßig zum Auftreten der zweiten, bzw. der somatischen Mutation.

Ein detailliertes Verständnis der durch pVHL beeinflussten molekularen krankheitsauslösenden Mechanismen (Pathomechanismen) ist für zukünftige individualisierte Tumortherapieformen von enormer Bedeutung. Dies trifft heute schon auf das Nierenzellkarzinom zu und wird möglicherweise auch bei anderen mit dem VHL-Syndrom vergesellschafteten Tumoren an Bedeutung gewinnen. Die ersten Medikamente dieser zielge-

richteten („personalisierten“) Therapie haben tatsächlich bereits heute Einzug in den klinischen Alltag gefunden. Es ist wichtig zu verstehen, dass detaillierte Kenntnisse des seltenen VHL-Syndroms zur Entwicklung von Medikamenten beigetragen haben, die auch bei den viel häufigeren sporadischen Tumorformen ebenso erfolgreich eingesetzt werden konnten, wie bei VHL-Patienten mit diesen Tumoren.

## 5. Kontrolluntersuchungen

Prof. Dr. Neumann, Freiburg

### Zusammenfassung

Die komplette klinische Erstdiagnostik und die Kontrolluntersuchungen erfordern bei VHL-Patienten eine besonders sorgfältige Planung. Das Standardprogramm sollte an einem Tag durchgeführt werden und beinhaltet: Vorstellung beim koordinierenden Arzt, MRT Bauch, MRT Kopf- und Rückenmark, Augenuntersuchung, Bestimmung der Katecholamine im Plasma oder 24-Stunden-Urin und bei Männern Sonographie der Nebenhoden. Modifikationen ergeben sich für Kinder oder Patienten, bei denen bestimmte Tumoren bekannt sind oder vermutet werden. Die Kontrolluntersuchungen sollen in der Regel in Jahresabständen erfolgen.

### Anforderungen an eine Spezialsprechstunde für die VHL-Krankheit

Eine Sprechstunde für die VHL-Erkrankung muss sich den Problemen und Wünschen der Patienten stellen und sich nach ihnen richten. Zwei zentrale Charakteristika sind zu beachten: (1.) Die VHL-Erkrankung ist selten. Für Deutschland beträgt die Patientenzahl etwa 1.000 - 2.000. (2.) Die VHL-Erkrankung führt überwiegend ab dem zweiten bis vierten Lebensjahrzehnt zu Symptomen. Sie ist somit insbe-

sondere eine Erkrankung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Eine Patientenlaufstelle im Sinne einer Spezialsprechstunde muss somit die komplexen Probleme der Erkrankungen erfassen und steht hierfür unter hohem Zeitdruck, weil die Patienten in Ausbildung oder Arbeit stehen und weite Anfahrwege haben. Um diesen Gegebenheiten Rechnung zu tragen, benötigt die Spezialsprechstunde eine Koordination und Kooperation mit diversen Disziplinen. Die Besuche der Patienten sind sorgfältig vorzubereiten. Dies gilt in besonderem Maße für Erstuntersuchungen. Alle wichtigen vorhandenen Dokumente sollten vor einer Vorstellung durchgesehen werden, um die gegebene Situation möglichst vollständig zu erfassen. Die Untersuchungen sollten sich an einem Standard-Programm orientieren, das individuell modifiziert werden kann. Wichtig ist, dass die Vorstellung mit allen Standarduntersuchungen an einem Tage erfolgt. Die Komponenten der Spezialsprechstunde sind hier aufgelistet. Ein Beispiel für die zeitliche Abfolge zeigt Tabelle 3. Bei Kindern wird das Untersuchungsprogramm etwas modifiziert (siehe hierzu Kapitel 6 Die VHL-Erkrankung im Kindes- und Jugendalter).

Tabelle 3:

Ablauf einer Untersuchung eines Patienten mit von Hippel-Lindau-Erkrankung

- 08.00 Gespräch mit dem Koordinator, allg. Untersuchung, Labor, Katecholamine
- 09.00 MRT Abdomen
- 11.00 MRT Kopf und Rückenmark
- 14.00 Augenuntersuchung
- 15.00 2. Gespräch mit dem Koordinator
- 16.00 Zusatzkonsil je nach Befundlage

### **Vorstellung beim koordinierenden Arzt**

Als Koordinator fungiert günstigerweise ein Internist. Die fachspezifische Ausbildung kann entsprechend der Vielfalt der krankhaften Veränderungen (Läsionen) bei VHL eine onkologische, endokrinologische oder nephrologische sein. Im unmittelbar gleich morgens zu führenden Vorstellungsgespräch sind die aktuellen Beschwerden und Probleme zu erfragen. Dabei sollten die Bereiche aller wichtigen Organe angesprochen werden: Sehvermögen, Kleinhirn-, Hirnstamm- und Rückenmarksbeeinträchtigungen, Zeichen einer Nierentumorerkrankung sowie Hinweise für ein Phäochromozytom; dies sind Hypertonie, Schweißattacken und Herzsensationen. Gefragt werden sollte auch nach Tinnitus oder Hörproblemen. Angesprochen werden sollte die Familie auf etwaige gesundheitliche Probleme. Falls Auffälligkeiten, insbesondere für Tumorkrankheiten gegeben sind, ist ein detaillierter Stammbaum zu erstellen. Falls noch nicht erfolgt, kann dabei auf die Möglichkeit einer genetischen Testung von Angehörigen eingegangen werden. Die Patienten sollten abschließend eine Perspektive für den Ablauf und die Erwartungen zum Vorstellungstag erhalten. Hinzuweisen ist darauf, dass neue

Befunde interdisziplinär besprochen werden müssen, was aus Zeitgründen bisweilen am Vorstellungstag nicht möglich ist.

An das Gespräch schließt sich die Blutabnahme und die Urinasservierung für die Laboruntersuchungen an. Zur Bestimmung der Katecholamine muss der Patient einen 24-Stunden-Urin mitbringen; angefordert werden sollten Adrenalin, Noradrenalin, Vanillinmandelsäure und/oder, soweit im Labor verfügbar, die Metanephrine. Eine Blutabnahme erfolgt unter verschiedenen Aspekten, die wahlweise zu beachten sind (Mutationsbestimmung, Bestimmung des Kreatinins oder der Schilddrüsenfunktion (TSH) vor MRT oder CT, Operationsvorbereitung etc.). Metanephrine können auch im Plasma bestimmt werden. Bei geplanten CT-Untersuchungen ist die Bestimmung des Kreatinins und von basalem TSH notwendig. Zeichnet sich eine Operation ab, so sind entsprechende Zusatzuntersuchungen anhängig. Liegt eine solide Raumforderung des Pankreas vor, so empfiehlt es sich, Blutzucker, Insulin, C-Peptid und Gastrin zu bestimmen. Eine Hypertonie (Bluthochdruck) erfordert die Erstellung eines 24-Stunden Blutdruck-



profils, das in der Regel vom Hausarzt übernommen werden kann.

Ist eine molekulargenetische Analyse des VHL-Gens auf die zugrunde liegende Mutation noch nicht erfolgt, sollte in Absprache mit einem humangenetischen Zentrum die entsprechende Vorbereitung mit Blutabnahme erfolgen.

### **Untersuchung der Bauchorgane**

Die Kernspintomographie (MRT) ist aktuell die Standarduntersuchung für abdominelle Manifestationen der VHL-Erkrankung. Für eine detaillierte Beurteilung der Anatomie und zur Differenzierung von krankhaften Veränderungen ist die Kontrastmittelgabe unverzichtbar. Hierdurch können Läsionen von wenigen Millimetern entdeckt werden.

Bei Verdacht auf Vorliegen von Phäochromozytomen sollte eine ergänzende nuklearmedizinische Untersuchung erfolgen. Standardverfahren hier ist die Szintigraphie mit  $^{123}\text{I}$ - oder  $^{131}\text{I}$ -Iod-Metaiodobenzylguanidin (MIBG), die jedoch zeitaufwendig ist, da die entscheidende Messung erst nach 48 Stunden beendet ist. Als sensitiver hat sich die nur zwei Stunden benötigende Positronen-Emissions-Tomographie mit  $^{18}\text{F}$ -Fluoro-L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (FDOPA) erwiesen. Trotz höherer Kosten ist dieser überlegenen Diagnostik der Vorzug zu geben.

Die CT-Untersuchung des Abdomens mit Kontrastmittel stellt eine Alternative dar, die nur noch in Ausnahmefällen, z.B. bei Herzschrittmacherträgern (keine MRT möglich) oder Klaustrophobie zum Einsatz kommt. Besondere Sorgfalt ist beim Vergleich aktueller Aufnahmen mit denen

früherer Untersuchungen aufzuwenden. Größenänderungen müssen genau analysiert und für jede Läsion angegeben werden. Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit wegen Unterschieden von Schnittebene, Schichtdicke und verwandter Sequenz müssen beachtet und in die Beurteilung mit einbezogen werden. Infolgedessen sollten Untersuchungen standardisiert und wenn möglich durch den gleichen Untersucher erfolgen. Der heutige VHL-Patient ist in aller Regel sehr gut informiert und durch wachsende Tumore natürlich beunruhigt. Deshalb sollten die Läsionen vom Radiologen in seinem Befund einzeln angesprochen werden, auch wenn sie zahlreich sind. Bisweilen ist auch ein Rückgriff auf ältere Untersuchungsdokumente notwendig, was bei der Archivierung von Krankenakten beachtet werden sollte. Vorbefund und Verlauf der Erkrankung sind die Basis, auf der die Intervalle für die folgenden Kontrollen oder die Entscheidungen zu Operationen beruhen.

### **Untersuchung von Kopf und Rückenmark**

Die fortgeschrittene Spezialisierung und Differenzierung innerhalb der Radiologie bringt es mit sich, dass Patienten mit einem so komplexen Krankheitsbild wie der VHL-Erkrankung durch ausgewiesene Neuroradiologen hinsichtlich der Läsionen des ZNS untersucht werden sollten. Standardverfahren ist auch hier die Kernspintomographie mit Kontrastmittel. Die Schichtdicke wird zum Nachweis der oft nur stecknadelkopfgroßen Läsionen eng gewählt. Die Schnittführung bei der Untersuchung des Kopfes erfolgt in fron-

taler (koronarer), horizontaler (transversaler) und seitlicher (sagittaler) Ebene. Das Screening des Rückenmarks sieht sagittale Schichten vor, die bei tumorverdächtigen spinalen Strukturen zusätzlich mit transversaler Schnittführung abgeklärt werden.

Die Tumoren werden ausgemessen und mit Vorbildern verglichen. Große Bedeutung bei den ZNS-Tumoren haben der Nachweis und die Größe von Zysten. Wichtig ist die Erkennung eines perifokalen Ödems (Flüssigkeitsansammlungen innerhalb intakten Körpergewebes), weil sich hieraus eine gewisse Aktivität ableiten lässt. Mit aktuell erreichten Auflösungsvermögen von etwa 1 mm in der Kernspintomographie ist bisweilen die Frage, ob nur ein Gefäßabschnitt oder ob ein kleiner Tumorknoten vorliegt, nicht zu beantworten.

Die prinzipielle Indikation für oder gegen eine Operation wird vom Neurochirurgen gestellt. Hierfür ist in der Regel eine konsiliarische Beurteilung anhand der klinischen Beschwerden und der neuroradiologischen Bilder ohne Anwesenheit des Patienten ausreichend. Die Details sind im Falle, dass zur Operation geraten wird, bei einer zweiten Vorstellung des Patienten ausführlich zu besprechen.

Die MRT-Untersuchung des Kopfes ist so durchzuführen, dass die sehr seltenen, ebenfalls bei der VHL-Krankheit vorkommenden Endolymphsacktumoren (ELST) des Innenohrs miterfasst werden können. Bei Hörminderung oder durch Veränderung des Gleichgewichtsorgans bedingtem Schwindel sollte ergänzend eine Dünnschicht-CT der Felsenbeine angefertigt werden.

## Augenuntersuchung

Die Augenuntersuchung ist der Teil des Untersuchungsprogramms, bei denen die Patienten stets unmittelbar nicht nur untersucht, sondern auch im Detail über den Befund aufgeklärt und behandelt werden können. Die Augenuntersuchung findet sinnvollerweise nach dem MRT des Abdomens und dem MRT des ZNS am frühen Nachmittag statt. Zu beachten ist, dass bei dieser Untersuchung die Pupillen medikamentös erweitert werden. Dies hält ca. 3 Stunden an. Deshalb sollte bei Anfahrt mit dem Auto eine Begleitperson mitfahren.

## Zweite Besprechung mit dem Koordinator

Die Patienten sollten am Vorstellungstag Gelegenheit haben, mit dem Koordinator ein zweites Mal zu sprechen. Bei gut strukturiertem und entsprechend abgelaufenem Untersuchungsprogramm ist der mittlere Nachmittag ein günstiger Termin. Der Patient erhält hierbei die Möglichkeit, die gegebenen Probleme nochmals anzusprechen und über seine Eindrücke zu berichten. Augenärztlicher Befund und eventuelle vorläufige MRT-Befunde geben Anhaltspunkte, ob weitere Untersuchungen erforderlich sind. Der Koordinator kann auf die evtl. notwendigen Konsile verweisen. Zu klären ist zu diesem Zeitpunkt soweit möglich, ob ein operativer Eingriff dringlich ist. Hierzu sollten eventuelle Vorstellungen beim Chirurgen, Urologen oder Neurochirurgen für den Nachmittag oder den kommenden Tag kurzfristig festgelegt werden.

### **Konsil des Urologen**

Die Operationsindikation ist bei Nierentumoren bei Patienten mit von Hippel-Lindau-Krankheit eine komplexe und schwierige Thematik. Dies gilt insbesondere dann, wenn die gegenüber liegende Niere schon entfernt ist oder die zu operierende Niere schon voroperiert ist. Hierfür sollte deshalb ein ausreichender Zeitrahmen verfügbar sein.

Eine Ultraschalluntersuchung der Hoden ist bei der Erstuntersuchung von Männern zu empfehlen. Sie zielt auf den Nachweis von Nebenhodenzystadenomen, die bei beidseitigem Vorliegen eine Ursache von Kinderlosigkeit sein können. Eine maligne Entartung ist nicht beschrieben, so dass eine operative Entfernung nur bei Beschwerden indiziert ist.

### **Konsil des Chirurgen**

Die Entfernung des Phäochromozytoms ist vordringlich vor eventuellen weiteren Eingriffen, z.B. in der Neurochirurgie. Vor einer Operation ist eine Alpha- und Beta-Blockade über ca. 7 Tage zu empfehlen und der normale Blutdruck zu dokumentieren. Das chirurgische Konsil sollte entsprechend internationaler Empfehlungen an einen Kollegen gerichtet werden, der in der endoskopischen Nebennierenchirurgie Erfahrungen ausweisen kann. Ziel

sollte eine Nebennierenerhaltende Entfernung des Phäochromozytoms sein. Berichte aus jüngster Zeit weisen darauf hin, dass weder Tumorgröße noch Vorliegen mehrerer Tumoren oder vorausgegangene abdominelle Operationen Hindernisse für einen endoskopischen Eingriff sind.

### **Konsil des HNO-Arztes**

Hinweise für das Vorliegen eines Tumors des Endolymph - Sackes des Innenohrs (ELST) können Hörminderung, Schwindel oder Ohrgeräusche sein. Bei gegebener Situation ist ein HNO-Konsil mit u.a. Audiometrie einzuholen.

### **Ärztlicher Bericht**

Der ärztliche Bericht fasst alle Untersuchungsergebnisse und die daraus resultierenden Empfehlungen zusammen. Er richtet sich primär an den Arzt am Heimatort. Auch der Patient sollte eine Kopie erhalten. Er erhält damit eine vollständige Übersicht und kann gezielt Fragen stellen. Der Bericht stellt auch die wesentliche Grundlage für Verlaufskontrollen dar. Wenn nicht Einzelaspekte andere Intervalle vorgeben, sind Kontrollen in Jahresabständen internationaler Standard.

## 6. Die VHL-Erkrankung im Kindes- und Jugendalter

PD Dr. Lauten, Lübeck und Prof. Dr. Neumann, Freiburg

### Zusammenfassung

Bei Kindern oder Jugendlichen können im Rahmen der VHL-Erkrankung unterschiedliche Tumoren auftreten, am häufigsten retinale Angiome (Netzhautumoren), Hämangioblastome des Kleinhirns und Phäochromozytome. Auf dem Boden der Erfahrungen des internationalen VHL-Registers in Freiburg und der Freiburger Kinderklinik sind Vorsorgeempfehlungen entwickelt worden, welche zum Ziel haben, auftretende Tumoren bei Kindern mit VHL-Erkrankung frühzeitig zu erkennen, um zeitnah therapeutische Interventionen einleiten zu können. Ab dem 5. Lebensjahr sollten jährlich eine allgemein klinische Untersuchung und eine Augenhintergrunduntersuchung erfolgen sowie die Katecholamine im Urin bestimmt werden. Ab dem 10. Lebensjahr sollten im 3-Jahres-Rhythmus MRT-Aufnahmen von Kopf, Wirbelsäule und Oberbauch (Abdomen) erfolgen.

### Allgemeine Gesichtspunkte

Die VHL-Erkrankung ist eine angeborene genetische Erkrankung, die mit einer Veranlagung zur Entwicklung von gutartigen und sehr selten auch bösartigen Tumoren einhergeht. Diese Tumoren treten meist erst bei Jugendlichen oder Erwachsenen auf, können jedoch auch jüngere Kinder betreffen. Daher ist es sinnvoll, bei Kindern eines betroffenen Elternteils zuerst eine genetische Untersuchung durchzuführen und bei positivem Ergeb-

nis sie in ein spezielles Vorsorgeprogramm für VHL-Mutationsträger aufzunehmen. Dieses Vorsorgeprogramm hat zum Ziel, krankhafte Veränderungen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, bevor sie zu klinischen Problemen führen. Aus den jahrelangen Erfahrungen der Freiburger Kinderklinik und des internationalen Freiburger VHL-Registers sind Vorsorgeempfehlungen entwickelt worden, welche auf der einen Seite das Ziel verfolgen, die subjektiv gesunden Kinder nicht über die Maßen zu belasten, welche auf der anderen Seite jedoch auch geeignet sind, ein effektives Auffangnetz für VHL-Mutationsträger zu bieten, die im Laufe ihres Kindesalters bereits ein klinisches Problem entwickelt haben. Wenn bei Kindern oder Jugendlichen Tumoren auftreten, handelt es sich vor allem um retinale Angiome (Netzhautumoren), Hämangioblastome des Kleinhirns und um Phäochromozytome. Nierenzellkarzinome, Inselzelltumoren und Tumoren des Innenohres (ELST) sind in diesem Alter extreme Seltenheiten.

### Betroffene Organe

In Deutschland werden bösartige und seltene gutartige Tumoren des Kindesalters an das Kindertumorregister in Mainz gemeldet. Für die meisten onkologischen Erkrankungen gibt es zudem Studienzentralen, an die alle Patienten gemeldet werden und die zentral alle verfügbaren Daten dieser Erkrankung auswerten.

Dies betrifft bei Tumoren, die im Rahmen der VHL-Erkrankung auftreten, das Phäochromozytom (GPOH-MET Studie in Magdeburg) und das Nierenzellkarzinom (SIOP 2001/GPOH Studie in Hamburg).

### **Retinale Angiome**

Nach den Daten des internationalen Freiburger VHL-Registers war das jüngste Kind mit VHL und retinalen Angiomen bei Diagnose 5 Jahre alt, die Veränderung wurde im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung entdeckt. Ein vermindertes Sehen wurde erstmals mit 7 Jahren beobachtet. Insgesamt kommen retinale Angiome eher bei älteren Kindern vor, nur etwa 5 Prozent der retinale Angiome treten vor dem 10. Lebensjahr auf.

**Hämangioblastome des zentralen Nervensystems** treten bei Kindern und Jugendlichen insbesondere im Kleinhirn auf. Im Freiburger VHL-Register war das jüngste Kind 8 Jahre alt. Nur 9 Prozent aller Patienten mit Hämangioblastomen des ZNS waren 18 Jahre oder jünger.

**Phäochromozytome** wurden im Freiburger VHL-Register bei 84 Patienten registriert. Der jüngste an einem Phäochromozytom erkrankte Patient war 4½ Jahre alt. Insgesamt erkrankten 20 der 84 VHL-Patienten (24 Prozent) vor dem 10. Lebensjahr.

### **Nierenzellkarzinome**

Der jüngste beschriebene Patient mit einem Nierenzellkarzinom im Rahmen der VHL-Erkrankung war bei Diagnose 16 Jahre alt. Aufgrund der Seltenheit von

Nierenzellkarzinomen im Jugendalter sind die Erfahrungen mit diesen Tumoren bei Jugendlichen sehr begrenzt.

### **Inselzelltumoren der Bauchspeicheldrüse und Innenohrtumoren (ELST)**

sind extrem seltene Tumoren, die im Rahmen einer VHL-Erkrankung beobachtet werden. Im internationalen Freiburger VHL-Register sind nur eine 13-jährige Patientin mit Inselzelltumor und eine 15-jährige Patientin mit ELST bekannt.

### **Diagnostik und Therapie**

Die Diagnostik und Therapie der Tumoren der VHL-Krankheit unterscheidet sich bei Kindern und Jugendlichen nicht von der bei Erwachsenen. Es sei somit hier auf die Spezialkapitel unter Kapitel 2. „Betroffene Organe“ verwiesen. Bei Kindern kann davon ausgegangen werden, dass die Tumoren in der Regel gutartig sind. Nur in sehr seltenen Fällen treten auch bösartige Phäochromozytome auf, die mit Absiedlungen u.a. im Skelett einhergehen können. Insgesamt wird der größte Anteil der betroffenen Kinder zuerst durch klinische Symptome (z.B. Schwitzen, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen oder Herzrasen bei Phäochromozytomen) auffällig. Nur eine sehr geringe Anzahl der Patienten wird im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen allein durch die bildgebenden Verfahren diagnostiziert.

### **Vorsorgeuntersuchungen**

Grundsätzlich sollen nur Personen, bei denen die VHL-Erkrankung genetisch gesichert ist, ins Vorsorgeprogramm aufge-

nommen werden. Bei Kindern wird empfohlen, die Vorsorgeuntersuchungen ab dem 5. Lebensjahr zu beginnen, wobei die Erkennung und evtl. Behandlung retinaler Tumoren zunächst im Vordergrund stehen. Die genetische Abklärung sollte dementsprechend vor dem 5. Lebensjahr durchgeführt worden sein.

Bei der Festsetzung der Art und der Häufigkeit von Vorsorgeuntersuchungen muss berücksichtigt werden, wie sehr die in der Regel ja klinisch unbeeinträchtigten Kinder durch die Untersuchungen belastet werden. Belastungen entstehen für sie zum einen durch die Untersuchung selbst (z.B. Blutentnahme, Legen eines venösen Zugangs, ruhiges Liegen im MRT oder CT), zum anderen durch die Häufigkeit der Untersuchungen (z.B. „ständige“ Termine im Krankenhaus, Fehltage in der Schule). Darüber hinaus verursachen nahezu alle Tumoren mit Ausnahme der Augentumoren Krankheitszeichen, bevor bleibende gesundheitliche Schäden entstehen. Bei entsprechender Aufklärung und dem meist in den Familien gegebenen Erfahrungen mit der VHL-Erkrankung ist dies von großer Bedeutung und gibt vorab einige Sicherheit.

Als pragmatischer Ansatz ergibt sich für die Vorsorge von Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener VHL-Mutation folgendes Schema:

### **Augenärztliche Untersuchung:**

Beginn ab dem 5. Lebensjahr, d.h. vor der Einschulung. Die jährlichen Intervalle der Untersuchungen sind notwendig, da retinale Angiome zum einen ohne Vorboten eine Netzhautablösung und damit ei-

ne Erblindung verursachen können, zum anderen weil innerhalb von Jahresabständen neu aufgetretene Angiome im Frühstadium entdeckt werden können und die Therapie daher mit weniger Nebenwirkungen durchgeführt werden kann.

### **Katecholamine bzw. Metanephrine im Urin**

Phäochromozytome bilden Substanzen, die sich im Urin nachweisen lassen und die recht spezifisch für die Erkrankung sind. Die Bestimmung dieser Substanzen (Katecholamine, Metanephrine) erfolgt aus dem Sammelurin, d.h. dass 24 Stunden lang jede Urinportion in einem Spezialbehälter für die spätere Analyse aufgefangen werden muss. Die Urin-Untersuchung sollte ab dem 5. Lebensjahr durchgeführt werden.

### **Ultraschall des Abdomens**

Eine Ultraschalluntersuchung des Bauches ist eine den meisten Kinderärzten zur Verfügung stehende Methode, die gerne als Suchmethode eingesetzt wird. Sie kann somit prinzipiell für die Suche nach Phäochromozytomen genutzt werden. Da Phäochromozytome im Kindesalter insgesamt selten sind, die Erkrankung in den meisten Fällen zuerst klinisch oder durch Erhöhung der Katecholamine im Urin auffällig wird und ab dem 10. Lebensjahr alle 3 Jahre eine abdominelle MRT empfohlen wird, kann auf regelmäßige Ultraschalluntersuchungen mit der Frage nach Phäochromozytomen im Rahmen der Vorsorge verzichtet werden.

## **Magnetresonanztomographie (MRT) des Bauches**

Eine MRT des Bauches (Abdomen) sollte als Vorsorgeuntersuchung alle 3 Jahre ab einem Alter von 10 Jahren mit Kontrastmittelgabe durchgeführt werden. Hauptgrund ist die Suche nach einem „stillen“, d.h. nicht Katecholaminproduzierenden Phäochromozytom. Mit dieser Untersuchung werden auch Nierenzellkarzinome erfasst und Phäochromozytome, die außerhalb der Niere in den Paraganglien liegen (sog. extraadrenale Phäochromozytome). Bei auffälligen Befunden im Urin ist die MRT die Methode der Wahl für die Suche nach einem abdominal gelegenen Tumor.

## **MRT des Kopfes und der Wirbelsäule**

Hier werden Hämangioblastome innerhalb des Kopfes oder in der Wirbelsäule dargestellt. Da diese Tumoren ebenfalls eher im fortgeschrittenen Kindesalter auftreten, ist eine Suche nach diesen Tumoren ab dem 10. Lebensjahr sinnvoll.

## **DOPA-Positronen-Emissions-Tomographie (PET)**

Die PET wird nicht als Vorsorgeuntersuchung empfohlen. Lediglich bei Nachweis eines Tumors in der Schnittbildgebung wird ein F-18-DOPA-PET zur Diagnosebestätigung durchgeführt.

Tabelle 4: Vorsorgeprogramm für Kinder

<b>Untersuchung</b>	<b>Ausschluss</b>	<b>Screening-Intervall</b>	<b>Screening-Beginn</b>
Allgemeine klinische Untersuchung	Bluthochdruck, tastbare Raumforderung	1 x jährlich	ab 5. Lebensjahr
Augenärztliche Untersuchung	Retinale Hämangioblastome	1 x jährlich	ab 5. Lebensjahr
Urin-Katecholamine im 24 Stunden-Urin (Katecholamine, Metanephrine)	Phäochromozytom	1 x jährlich	ab 5. Lebensjahr
MRT-Abdomen	Phäochromozytom Nierenzellkarzinom	alle 3 Jahre	ab 10. Lebensjahr
MRT-Kopf	Cerebelläre Hämangioblastome	alle 3 Jahre	ab 10. Lebensjahr
MRT-Wirbelsäule	Wirbelsäulen-Hämangioblastome	alle 3 Jahre	ab 10. Lebensjahr

## 7. Radiologie / Nuklearmedizin

Dr. Weber, St. Gallen (Schweiz); PD Dr. Meyer, Freiburg; Dr. Baumann, Freiburg

### Zusammenfassung

Die bildgebenden Verfahren der Radiologie und Nuklearmedizin haben das Ziel, die durch die von der von Hippel-Lindau-Krankheit hervorgerufenen Veränderungen an Organen festzustellen, ihren Verlauf zu überwachen und deren Auswirkungen auf benachbarte Organe zu beschreiben. Die dabei am häufigsten eingesetzten radiologischen Verfahren zur Abbildung der Morphologie (d.h. der Lage, Größe und Beschaffenheit von Organen oder Tumoren) stellen die Magnetresonanztomografie (MRT), die Computertomografie (CT) und der Ultraschall (US) dar. In Ergänzung hierzu werden häufig auch nuklearmedizinische Verfahren eingesetzt. Dies sind die Positronen-Emissions-Tomografie (PET), Einzelphotonenemissionstomografie (SPECT) und Szintigrafie, welche in erster Linie die Funktion von Organen oder Tumoren darstellen und damit die Art- und Ausbreitungsdiagnostik ergänzen. Selten kann auch eine Katheteruntersuchung der Blutgefäße (Angiografie) notwendig sein, um stark durchblutete Tumoren zu veröden und um eine nachfolgende Operation dadurch zu erleichtern. Schließlich können einige nuklearmedizinische Verfahren auch zur weiteren Behandlung von Phäochromozytomen und Inselzelltumoren eingesetzt werden.

### Bildgebende Verfahren

#### MRT

Die Magnetresonanztomografie verwendet nach heutigem Wissensstand ungefährliche Magnetfelder, um Schnittbilder des Körpers herzustellen. Der Vorteil ist eine hervorragende Bildqualität, die es ermöglicht, selbst unter 1 mm große Strukturen darzustellen. Als Nachteil werden von den Patienten die lange Untersuchungsdauer von 20 bis 45 Minuten, die besonders für Menschen mit Platzangst problematische enge „Röhre“ sowie die Lautstärke, empfunden. Die Gabe von geeignetem Kontrastmittel ist bei VHL-Tumoren wichtig, da so eine bessere Darstellung dieser Veränderungen gelingt. Sehr kleine Tumoren wie Hämangioblastome des ZNS lassen sich nur mit Kontrastmittel (KM) aufspüren. Ein Problem ist die nach Gabe von gadoliniumhaltigem KM auftretende sog. Nephrogene Systemische Fibrose (NSF), welche in seltenen Fällen bei eingeschränkter Nierenfunktion auftritt. Sie führt zu einer Verhärtung der Haut und kann auch zu einer Beteiligung innerer Organe führen. In schweren Fällen kann es zu einer Bewegungseinschränkung der Gelenke, sowie Funktionsstörungen von Lungen, Herzmuskel, Skelettmuskulatur und Zwerchfell kommen. Zur Vermeidung dieser Nebenwirkung wird daher vor der MRT-Untersuchung immer eine Bestimmung der Nierenfunktion vorgenom-



men. Bestimmt wird das Serum-Kreatinin. Wenn die glomeruläre Filtrationsrate, ein Maß für die Nierenentgiftungsleistung über 30 ml/min beträgt, darf Kontrastmittel gegeben werden. Weiter ist zu beachten, dass die MRT starke Magnetfelder verwendet, die zu einer Erhitzung und Verschiebung von Metallen (Implantate wie Gelenkersatz, Gefäßklammern etc.) und Funktionszerstörung von Geräten wie Herzschrittmachern, Hörgeräten oder Schmerz-/Insulinpumpen führen kann. Daher wird vor jeder MRT-Untersuchung nach derlei Gefahrenquellen vom Personal gefragt und ggf. geprüft, welche hiervon MRT-kompatibel sind. Sollte eine MRT nicht möglich sein, stehen andere Methoden wie die CT oder der Ultraschall zur Verfügung.

## CT

Die Computertomografie setzt - anders als die MRT - Röntgenstrahlen ein, welche ebenfalls eine heutzutage hervorragende Darstellung der Körperorgane bietet. Vorteile sind dabei die schnellere Untersuchungszeit (ca. 2 bis 10 Minuten), die kürzere „Röhre“, welche auch bei Platzangst eine Untersuchung ermöglicht, und die sehr gute Darstellung knöcherner Strukturen. Einen Nachteil stellt allerdings die Strahlenbelastung dar, welche bei häufigen oder auf mehrere Körperteile ausgedehnten Untersuchungen von Bedeutung ist. Deshalb muss die Notwendigkeit einer CT sorgfältig vom Arzt geprüft werden. Das für die CT verwendete Kontrastmittel ist eine jodhaltige zähe Flüssigkeit, die zu seltenen allergischen Reaktionen, einer

Verstärkung einer Überfunktion der Schilddrüse mit Herzrasen bis hin zum Herzstillstand und Durchfall etc. und bei eingeschränkter Nierenfunktion auch eine Verschlechterung derselben bis zur kompletten Funktionsuntüchtigkeit führen kann. Deshalb wird vor jeder KM-Gabe ein Schilddrüsen- (TSH) und ein Nierenfunktionswert (Kreatinin) bestimmt, wenn der Verdacht auf eine Störung besteht.

## Ultraschall

Beim Ultraschall werden über einen sogenannten Schallkopf akustische Signale in den Körper gesandt, die an den Grenzflächen zwischen verschiedenen Geweben im Körper reflektiert werden. Die aus dem Körper reflektierten Schallwellen werden wieder im Schallkopf registriert. Anhand der Dauer, die der Schall vom Aussenden bis zum Wiedereintreffen benötigt und anhand der Stärke der Reflexionen können nahezu in Echtzeit Schnittbilder berechnet werden. Nebenwirkungen dieser Methode sind nicht bekannt, aber die Eindringtiefe des Schalls ist begrenzt. Aufgrund der Schallleitungs- und Reflexionseigenschaften sind vor allem zystische Veränderungen hervorragend darstellbar, aber auch Weichteilstrukturen und Veränderungen an den inneren Organen können untersucht werden. Knochen und Luft stellen jedoch für den Ultraschall Hindernisse dar, so dass die Untersuchung z.B. im Schädel, an den Lungen oder bei großen Luftansammlungen im Darm eingeschränkt ist. Die Ultraschalluntersuchung wird nicht standardisiert als Bildserie dokumentiert und ist somit von dem Untersucher in Bildauswahl und

Interpretation abhängig. Prinzipiell kann diese Methode zur Verlaufskontrolle von Bauchorganveränderungen bei der VHL-Erkrankung herangezogen werden. MRT oder CT sind hinsichtlich der Dokumentation überlegen und aus diesem Grunde vorzuziehen und nach heutigem Wissenstand Standardverfahren für die Verlaufskontrollen.

### **Nuklearmedizinische Bildgebung und Therapie**

Die Nuklearmedizin beschäftigt sich mit der Anwendung offener radioaktiver Stoffe für die Diagnostik und Therapie zahlreicher Erkrankungen. Bei den eingesetzten radioaktiven Stoffen (sog. Radiopharmaka) handelt es sich um radioaktiv markierte körpereigene oder körperfremde Substanzen, die im Körper an bestimmten Stoffwechsel- oder Signalwegen (z.B. Zucker- oder Botenstoffstoffwechsel) oder Transportprozessen (z.B. Botenstofftransport, Substanzausscheidung über die Nieren) teilnehmen. Die Verteilung eines Radiopharmakons im Körper kann dann über die von ihm ausgesandte Strahlung mittels spezieller Kamerasysteme verfolgt werden, so dass auf diese Weise die zugrunde liegenden Stoffwechsel-, Signal- und Transportprozesse sichtbar gemacht werden können. Da die Radiopharmaka in äußerst geringen Dosen injiziert werden, sind Nebenwirkungen extrem selten. Auch Allergien spielen keine relevante Rolle. Die physikalische Halbwertszeit gibt die Geschwindigkeit des radioaktiven Zerfalls der zur Markierung verwendeten radioaktiven Atome (Radionuklide) und damit die Abnahme der

Strahlung mit der Zeit an. Nach einer Halbwertszeit ist die Strahlung auf die Hälfte abgefallen, nach zwei Halbwertszeiten auf ein Viertel, usw. Die in der Diagnostik eingesetzten Radionuklide haben überwiegend Halbwertszeiten im Bereich von wenigen Stunden (z.B. Fluor-18 = 110 Minuten oder Technetium-99m = 6 Stunden). Da Radiopharmaka zusätzlich noch über den Urin und/oder Stuhl ausgeschieden werden, ist ihre tatsächliche Halbwertszeit im Körper oft erheblich kürzer. Die resultierende Strahlenbelastung durch die nuklearmedizinische Diagnostik ist daher meist recht gering und vergleichbar mit konventionellen Röntgenaufnahmen oder der CT. Auch für Angehörige sind daher keine speziellen Sicherheitsmaßnahmen notwendig. Die Anwendung nuklearmedizinischer Methoden verbietet sich bei Schwangeren und muss bei Kindern und stillenden Frauen besonders sorgsam gegenüber dem theoretischen Strahlenrisiko abgewogen werden.

Die sehr selektive Anreicherung von Radiopharmaka kann neben der Diagnostik auch zur Therapie von Tumoren genutzt werden, indem das Radiopharmakon im Gegensatz zur Diagnostik nicht mit einem sog. Gamma-Strahler (d.h. den Körper durchdringende elektromagnetische Strahlung), sondern mit einem Beta-Strahler markiert wird. Beta-Strahlung besteht aus Elektronen, die aufgrund ihrer geringen Reichweite den Tumor kaum verlassen, so dass sie ihre gesamte Strahlungsenergie in diesem abgeben und ihn im günstigen Fall vollständig abtöten. Die Halbwertszeit von zur Therapie eingesetzter Radionuklide

ist meist deutlich länger (z.B. Jod-131 = 8 Tage oder Lutetium-177 = 6,7 Tage), was erwünscht ist, um eine hohe Strahlendosis im Tumor zu erreichen. Auch werden bei der Therapie höhere Dosierungen eingesetzt, so dass die Patienten aus Strahlenschutzgründen stationär aufgenommen werden. Zum Schutz der Umwelt und der Angehörigen werden hierbei radioaktive Abwasser und Abfälle gesammelt. Eine Entlassung der Patienten erfolgt nach wenigen Tagen, wenn die von ihnen ausgehende Strahlung unterhalb der natürlichen Umgebungsstrahlung eines Jahres liegt.

### **Szintigrafie**

Bei der konventionellen Szintigraphie wird die Verteilung des Radiopharmakons und damit der Anreicherungsprozess zweidimensional (d.h. in Ansichten des Körpers von vorne oder hinten und von der Seite) abgebildet. Hierfür werden sog. Detektorköpfe (meist zwei), die den Ort und die Intensität der Strahlung erfassen, über der jeweiligen Körperregion positioniert oder sie fahren bei sog. Ganzkörper-Szintigrammen den Körper langsam von Kopf bis Fuß ab. Zur bildlichen Darstellung wird die Strahlungsintensität in jedem Bildpunkt farbkodiert, beispielweise erscheinen bei der häufig verwendeten Schwarz/Weiß-Skala Regionen hoher Anreicherung des Radiopharmakons dunkelgrau bis schwarz und solche mit geringer Anreicherung weiß bis hellgrau (oder andersherum).

### **SPECT**

Die Einzelphotonenemissionstomographie oder SPECT (engl. single-photon

emission computed tomography) ist die Fortentwicklung der konventionellen Szintigraphie zu einem dreidimensionalen Schnittbildverfahren, das erlaubt, die Verteilung des Radiopharmakons überlagerungsfrei mittels Schnittbilder in beliebiger Schnittführung durch den Körper darzustellen. Hierdurch werden die Erkennbarkeit kleinerer Speicherherde und deren räumliche Zuordnung verbessert. Voraussetzung für die Berechnung solcher Schnittbilder ist, dass bei der SPECT-Messung die Detektorköpfe die jeweilige Körperregion langsam umkreisen.

### **PET**

Die Positronenemissionstomographie oder PET nutzt sog. Positronen-Strahler (z.B. Fluor-18) zur dreidimensionalen Bildgebung. Beim Zerfall der freigesetzten Positronen entstehen zwei Gamma-Strahlungsquanten, die entgegengesetzt zueinander den Körper verlassen und so mit dem Detektorring, der PET-Kamera, gemessen werden können. Anders als bei den o.g. Verfahren wird der Patient also bei der PET von einem Kamerasystem ringförmig umgeben. Da dieser Ring recht weit und nicht sehr tief ist, wird die PET-Messung oft auch bei Platzangst problemlos toleriert. Die besonderen physikalischen Eigenschaften der eingesetzten Strahlung und der PET-Systeme selbst erlauben eine optimale Bildqualität (Auflösung und Empfindlichkeit). Aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit von PET-Radiopharmaka (die kurze HWZ erfordert teils eine aufwendige Vor-Ort-Herstellung) ist die

PET meist nur in großen Krankenhäusern bzw. Universitätskliniken verfügbar, auch wenn ihre Verbreitung in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat.

### **SPECT/CT und PET/CT**

Die SPECT/CT und PET/CT sind neueste Entwicklungen. Es handelt es sich um Kombinationsgeräte aus SPECT bzw. PET und CT, die in nur einem Untersuchungsgang eine kombinierte funktionelle (SPECT bzw. PET) und morphologische (CT) Bildgebung erlauben. Somit ist in der Regel nur noch ein Untersuchungstermin erforderlich. Auch die Aussagekraft der SPECT bzw. PET einerseits und der CT andererseits wird durch die gemeinsame Befundung erhöht. Beispielsweise lässt sich bei

Radiopharmaka mit nur geringer Speicherung im gesunden Gewebe eine sichere anatomische Zuordnung von krankhaften Speicherherden erzielen, was z.B. eine optimale Operations- oder Bestrahlungsplanung erlaubt.

### **Bildgebung einzelner Untersuchungsregionen**

#### **ZNS**

Das Zentralnervensystem setzt sich aus dem Gehirn, dem Hirnstamm und dem Rückenmark und seinen Hüllen, den Hirnhäuten, zusammen. Im hinteren und unteren Teil des Gehirns liegt das Kleinhirn, wo bei der VHL-Erkrankung Blutgefäßstumoren, sogenannte Hämangioblastome entstehen können.

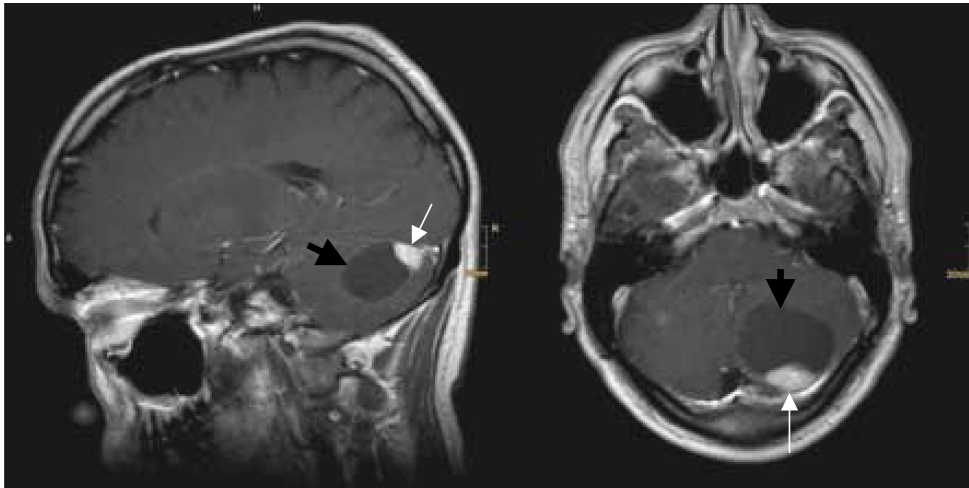


Abb. 20: Zystisches Kleinhirn-Hämangioblastom mit wandständigem solidem Tumoranteil (weiße Pfeile) und großer Tumorzyste (schwarze Pfeile). Kernspintomographie mit Kontrastmittel (Gadolinium).

Weitere häufige Lokalisationen sind der Hirnstamm und das Rückenmark. Im Großhirn sind Hämangioblastome dagegen sehr selten. Diese Tumoren wer-

den mit Abstand am besten in der MRT mit Kontrastmittel (KM) dargestellt. Durch eine Flüssigkeitsabsonderung dieser Tumoren entstehen bei nicht wenigen Häm-

angioblastomen flüssigkeitsgefüllte Anteile, die von einer zarten Membran umgeben sind (Zyste) (Abb. 20 und 21). Bei sehr großen Tumorknoten kann allerdings vor einer Operation eine Darstellung der üblicherweise sehr starken Durchblutung mittels Katheterangiografie nötig sein, um das Operationsrisiko durch Darstellung der Gefäßversorgung und eventueller gleichzeitig durchzuführender Verödung dieser Gefäße zu verringern (Abb. 22).

Sehr selten können Tumore des Felsenbeins vorliegen, welche zu einer Schwerhörigkeit mit Ertaubung führen können. Diese Tumoren des endolymphatischen Sacks (ELST) gehen typischerweise von einer Innenohrstruktur im Felsenbein aus und wachsen rasch bis in die hintere Schädelgrube in Nachbarschaft des Kleinhirns. Die typischerweise mit vorliegende knöcherne Zerstörung des Felsenbeines kann besser mit der CT als MRT erkannt werden; der Tumor selbst wird besser im MRT erkannt.



Abb. 21: Hämangioblastom des Rückenmarks in Höhe des 11. Brustwirbels. Knötchenartige KM-Aufnahme (dünner Pfeil) mit dazugehöriger Zyste (dicker Pfeil).

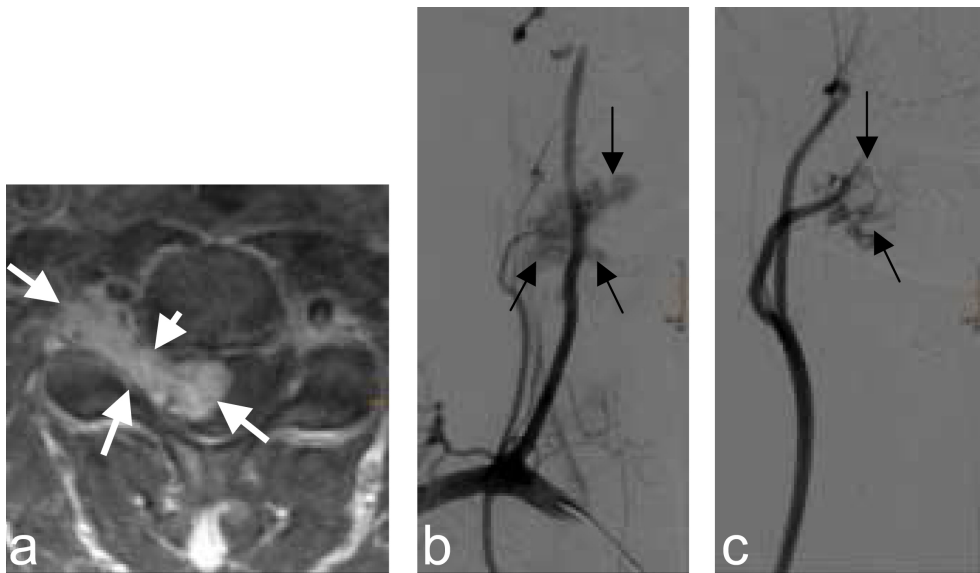


Abb. 22: Darstellung eines Hämangioblastoms der Halswirbelsäule mit kräftiger Durchblutung im a) MRT (weiße Pfeile), b) in der Angiografie (schwarze Pfeile) vor und c) nach Verödung.

### Innere Organe

Die Bildgebung der inneren Organe fokussiert sich beim VHL-Patienten auf Nieren, Nebennieren und Bauchspeicheldrüse (Pankreas), da hier die häufigsten Veränderungen wie Zysten,

Phäochromozytome und Nierenzellkarzinome, aber auch seltenere Krankheitsfolgen, wie Zystadenome oder endokrine Pankreastumoren auftreten.

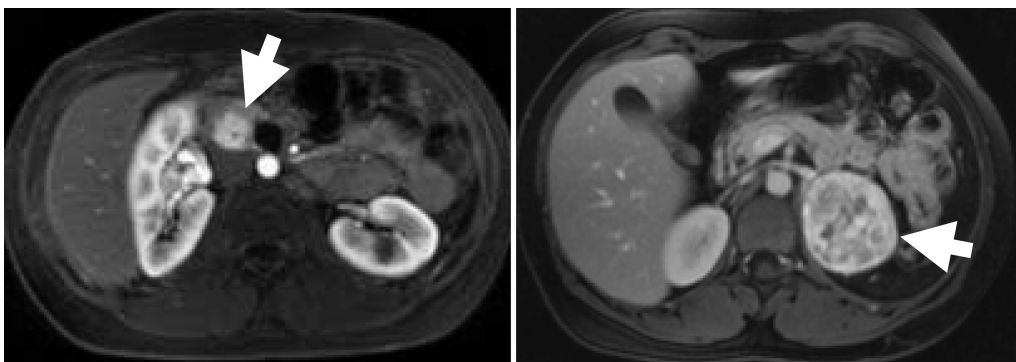


Abb. 23:

Die T2-gewichtete Bildgebung zeigt mehrere Zysten der rechten Niere signalreich (links). Die größte Zyste (Pfeil) weist dabei mehrere Septen auf. Auf dem korrespondierenden T1-gewichteten Bild (Mitte) erscheinen dabei einzelne Zystenanteile signalreich, was auf einen Proteinreichtum des Zystenflüssigkeit hinweist. Solche Zysten nennt man „komplizierte Zysten“, sie müssen besonders genau kontrolliert werden. Bei einem anderen Patienten bestehen multiple Pankreaszysten (rechts).

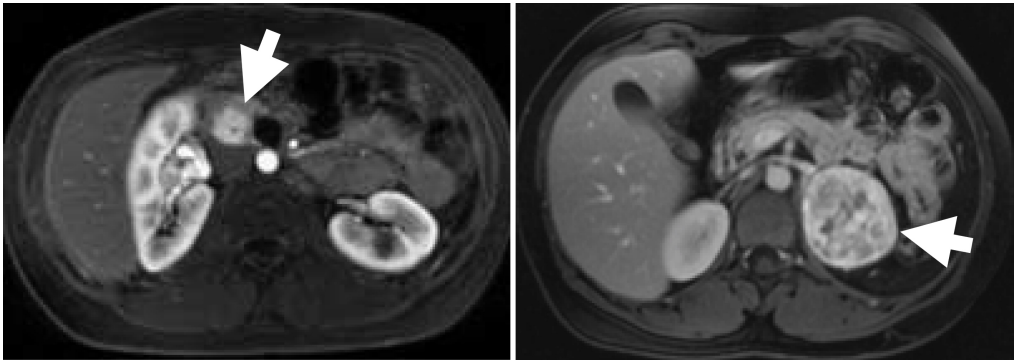


Abb. 24: T1-gewichtete MRT-Bilder mit Fettsättigung nach Kontrastmittelgabe. Bei einem Fall eines neuroendokrinen Tumors im Pankreaskopf (links) und eines großen Phäochromozytoms der linken Nebenniere (rechts) zeigt sich exemplarisch die frühe und intensive Kontrastmittelaufnahme.

Wie beschrieben, stehen dafür verschiedene Verfahren zur Verfügung. Neben der Kenntnis der typischen Manifestationen der VHL-Erkrankung, kommt der minuziösen Verlaufskontrolle die höchste Bedeutung zu. Zysten können im Verlauf an Größe zu- oder abnehmen oder sogar unter Narbenbildung ganz verschwinden. Insbesondere an der Niere können sich aber auch Karzinome aus Zysten entwickeln oder neue Tumore mit zystischer Komponente entstehen, wobei die Veränderungen meist langsam vonstatten gehen.

Die beste Reproduzierbarkeit unter Vermeidung von Röntgenstrahlen erlaubt die MRT, die bei bekannten Veränderungen jährlich erfolgen sollte. Dabei ist die Kombination aus Flüssigkeitssensitiven Bildern (T2-gewichtet) und Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe (bei erhaltener Nierenfunktion) unverzichtbar. Da Phäochromozytome, neuroendokrine Tumore und Hämangioblastome des miterfassten Spinalkanals sehr früh Kontrastmittel anreichern, sollte dabei auch eine früharterielle Bildgebung erfolgen.

### Phäochromozytome

Morphologisch werden Phäochromozytome am besten mit der MRT dargestellt. Die nuklearmedizinische Bildgebung erlaubt die Darstellung der endokrinen Aktivität (Funktion) dieser Nebennierenmarkstumoren und damit eine Art- und ggf. Ausbreitungsdiagnostik. Für die Szintigraphie inkl. SPECT bei Phäochromozytomen wird allgemein [<sup>123</sup>I]MIBG verwendet, welches mit einer Bestellzeit von 2-3 Tagen im Voraus überall in Deutschland verfügbar ist. [<sup>123</sup>I]MIBG wird im Wesentlichen über den Botenstofftransporter für das sog. Noradrenalin in Phäochromozytomzellen aufgenommen. Da die Aufnahme in andere Zellen meist nur sehr gering ist, entspricht ein positiver Befund in der [<sup>123</sup>I]MIBG-Szintigraphie in der Regel auch einem adrenalen oder extra-adrenalen Phäochromozytom oder einem Tochtergeschwulst im Falle von malignen Phäochromozytomen.

Kleinere Phäochromozytome können der Szintigraphie und SPECT aber auflösungsbedingt entgehen. Dieser Nachteil wird durch die SPECT/CT teilweise

aufgehoben. Um eine Aufnahme des radioaktiven Jod-123 in die Schilddrüse und damit eine relevante Strahlenexposition dieses Organs zu vermeiden, ist eine Vorbehandlung mit Perchlorat-Tropfen notwendig, bei Erwachsenen mindestens 30 Minuten vor der [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG-Injektion (idealerweise und insbesondere bei Kindern bereits 1 Tag zuvor bis 2 Tage danach). Die Aufnahmen selbst werden 4 und 24 Stunden nach der Injektion angefertigt, so dass [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG-Untersuchungen relativ langwierig sind. Ein weiterer Nachteil ist, dass zahlreiche Medikamente die Untersuchung mit [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG stören können, so dass diese nach Möglichkeit in Absprache mit den behandelnden Ärzten abzusetzen sind; hierzu zählen verschiedene Blutdruck- und Herzmedikamente sowie Antidepressiva. Neben der mit dem Gamma-Strahler Jod-123 markierten Substanz gibt es auch ein mit dem Beta-Strahler Jod-131 markiertes [ $^{131}\text{I}$ ]MIBG, welches sich zur Therapie von inoperablen und/oder metastasierten Phäochromozytomen eignet. Auch wenn eine solche Behandlung das Tumorstadium meist nur aufhält oder zu einer geringen Tumorrückbildung führt, verbessert sie die Lebensqualität oft erheblich. Gegenüber der Bildgebung mit [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG stellt die [ $^{18}\text{F}$ ]DOPA-PET bzw. -PET/CT eine erhebliche Verbesserung dar, die seit einigen Jahren in größeren Kliniken zur Verfügung steht. [ $^{18}\text{F}$ ]DOPA wird als Vorstufe der von Phäochromozytomen produzierten Botenstoffe in diese aufgenommen und angereichert. Eine Schilddrüsenblockade ist nicht notwendig und die Untersuchungszeit beträgt bei

modernen PET/CT-Tomographen von der Injektion bis zum Untersuchungsende nur etwa eine Stunde. Im Vergleich zur [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG-SPECT besitzt [ $^{18}\text{F}$ ]DOPA-PET ferner einen höheren Bildkontrast sowie eine deutlich höhere Auflösung, so dass selbst kleinste Phäochromozytome sowie evtl. Absiedlungen mit unübertroffener Genauigkeit erfasst werden.

### **Inselzelltumoren**

Zur nuklearmedizinischen Diagnostik von Inselzelltumoren bzw. neuroendokrinen Tumoren stehen mehrere Verfahren zur Verfügung, deren erfolgreicher Einsatz von der Art und Größe der Tumore abhängt. Zahlreiche dieser Tumore, die Botenstoff-Rezeptoren für das sog. Somatostatin auf ihrer Oberfläche tragen, lassen sich mit der [ $^{111}\text{In}$ ]Octreotid-SPECT und [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTATOC-PET (auch bei kleineren Tumoren) nachweisen. In inoperablen Fällen können neuroendokrine Tumoren ferner mit betastrahlendem [ $^{90}\text{Y}$ ]DOTATOC oder [ $^{177}\text{Lu}$ ]DOTATATE behandelt werden, sofern sie ausreichend Somatostatinrezeptoren tragen (d.h. in der [ $^{111}\text{In}$ ]Octreotid-SPECT oder [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTATOC-PET kräftig zur Darstellung kommen). Eine weitere Voraussetzung hierfür ist eine ausreichende Nierenfunktion, da [ $^{177}\text{Lu}$ ]DOTATATE und [ $^{90}\text{Y}$ ]DOTATOC über die Nieren ausgeschieden werden.



## **Nuklearmedizinische Untersuchung der Nierenfunktion**

Die sog. Nierenszintigraphie oder Isotopennephrographie erlaubt eine Bestimmung der nach Körperseite (links/rechts) und ggf. auch Nierenanteil (z.B. oberer, mittlerer und unterer Anteil) getrennten Ausscheidungsleistung (sog. Clearance) der Nieren. Dies kann von großer Bedeutung für die Operationsplanung von Nierentumoren sein, wenn es gilt, die nach der Operation, bei der ggf. auch gesunde Nierenanteile entfernt werden müssen, noch zu erwartende Rest-Nierenfunktion abzuschätzen. Hierbei kommt in der Regel das Radiopharmakon [ $^{99m}\text{Tc}$ ]MAG3 zum Einsatz. Die [ $^{99m}\text{Tc}$ ]MAG3-Szintigraphie ist auch unter strahlenhygienischen Aspekten ein sehr schonendes Verfahren und wird so gerade auch für Kinder empfohlen (Messzeit ca. 30 bis 45 Minuten). Abgesehen von einer ausreichenden Trinkmenge vor der Untersuchung (ca. 10 ml pro kg Körpergewicht) ist i.d.R. keine besondere Vorbereitung notwendig. Bei bereits deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (d.h. Kreatinin-Wert > 3 mg/dl) und wenn es darum geht, besonders kleine Nierenareale zu beurteilen (z.B. bei kindlichen Nieren), ist die [ $^{99m}\text{Tc}$ ]MAG3-Szintigraphie nur eingeschränkt sinnvoll. Hierfür ist die sog. [ $^{99m}\text{Tc}$ ]DMSA-SPECT geeigneter, welche allerdings eine etwas höhere Strahlenexposition sowie längere Untersuchungsdauer bedingt (20 bis 30 Minuten Aufnahmezeit nach einer Wartezeit von 2 bis 3 Stunden nach Injektion).

## **Knochenszintigraphie**

Zur Diagnostik von Tochtergeschwulsten in den Knochen (sog. Knochenmetastasen) wird häufig eine Knochenszintigraphie durchgeführt. Hierfür werden meist die Radiopharmaka [ $^{99m}\text{Tc}$ ]HDP oder [ $^{99m}\text{Tc}$ ]MDP verwendet. Diese Substanzen (sog. Diphosphonate) nehmen am Knochenstoffwechsel teil und reichern sich so in Knochengebieten mit lebhaftem Stoffwechsel an. Zwei Stunden nach Injektion des Radiopharmakons werden die Aufnahmen als Ganzkörper-Szintigraphie von Kopf bis Fuß angefertigt. Besondere Vorbereitungen sind nicht erforderlich. Der Patient sollte aber in der Pause zwischen Injektion und der Aufnahme reichlich trinken (ca. 1 bis 2 Liter) und häufiger die Blase leeren. Dies fördert zum einen die Substanzausscheidung und reduziert damit die Strahlenbelastung, zum anderen verbessert es die Bildqualität. Neben der o.g. Ganzkörper-Szintigraphie erfolgen meist auch Zusatzaufnahmen (z.B. als seitliche Aufnahmen oder als SPECT) von Knochen und Gelenkregionen mit unklaren Befunden. Wichtig ist, dass neben bösartigen Prozessen auch zahlreiche gutartige Veränderungen zu einer Steigerung des Knochenstoffwechsels führen können. Hierzu zählen insbesondere Knochenbrüche (frische, aber auch ältere), Knochenoperationen (z.B. Prothesen), Prellungen (insbes. der Rippen) und sehr häufig degenerative Gelenkveränderungen (Gelenkverschleiß). Daher ist es wichtig, im Gespräch mit dem Nuklearmediziner auf solche Veränderungen hinzuweisen, sofern sie bekannt sind. Verbleiben unklare Befunde,

werden zusätzlich oft weitere gezielte Röntgenuntersuchungen empfohlen. Es ist anzumerken, dass Metastasen von Nierenzellkarzinomen oft vornehmlich zu einem Knochenabbau führen, so dass die Radiopharmakonanreicherung ver-

mindert oder nur im Randbereich der Metastase gesteigert sein kann. Dies schränkt die Aussagekraft der Knochenszintigraphie bei dieser speziellen Tumorart etwas ein.

## 8. Therapiemöglichkeiten bei metastasierenden VHL-Tumoren

Prof. Dr. Engelhardt, Freiburg und Prof. Dr. Neumann, Freiburg

### Zusammenfassung

Die Behandlung bösartiger (maligner) Tumoren bei der VHL-Erkrankung ist identisch mit der von gleichartigen Tumoren, sofern sie nicht erblich (sporadisch) oder in anderen komplexen Erkrankungssyndromen auftreten. Alle Therapieformen sind meist palliativ, d.h. helfend, aber ohne dauerhafte heilende Wirkung. Heilungen kommen nur selten vor. Daher ist eine chirurgische Metastasenentfernung, wenn möglich, immer anzustreben. Bei Nierenkarzinom-Metastasen kommen derzeit als zielgerichtete Therapeutika insbesondere Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus und Bevacizumab zum Einsatz. Beim malignen Phäochromozytom wird zuerst eine MIBG-Therapie empfohlen. Die am häufigsten eingesetzte Chemotherapie ist das sog. Averbuch-Protokoll mit Cyclophosphamid, Vincristin und Dacarbacin (CVD). Über effektivere oder besser verträgliche Kombinationstherapien, wie CVD plus Antrazyklinen oder Temozolomid und Thalidomid, gibt es bisher nur wenige Fallberichte. Für den malignen Inselzelltumor gelten als systemische Therapeutika, die sich auch bei Nierenkarzinom-Metastasen und malignen Phäochromozytom als wirksam gezeigt haben.

### Einleitung

Ziel der Betreuung der Patienten mit einer VHL-Erkrankung ist es, Tumoren rechtzeitig zu erkennen und sie zu einem

Zeitpunkt zu entfernen, zu dem das Risiko für eine Krebserkrankung im eigentlichen Sinne nicht gegeben oder minimal ist. Die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen tragen somit wesentlich dazu bei, dass die Tumoren entfernt oder inaktiviert werden, bevor sie Tochtergeschwülste, d.h. Metastasen verursachen. Da trotz dieses Vorgehens oder aus anderen Gründen bei einzelnen Patienten Metastasen auftreten können, wird in diesem Abschnitt auf die derzeitigen Möglichkeiten einer Chemotherapie eingegangen.

### Grundsätzliches zur Therapie

Bei der VHL-Erkrankung können im Wesentlichen bei drei Tumorformen Tochtergeschwülste (Metastasen) auftreten. Dies sind:

1. das Nierenkarzinom,
2. das maligne Phäochromozytom und
3. der metastasierte Inselzelltumor der Bauchspeicheldrüse.

Die Behandlung von Metastasen, d.h. von Absiedlungen des Tumors in anderen Lokalisationen bzw. Organen als nur dem Primärtumorort selbst, erfolgt nach generellen Prinzipien, wobei alle Metastasen im Idealfall gezielt getroffen und abgetötet werden sollen. Dies ist durch sogenannte systemische Therapien (wie Chemo-, Immun- und neue zielgerichtete Substanztherapien) im Idealfall zu erreichen, die allerdings mit Nebenwirkungen einhergehen können, die durch die Effek-

te auf normales Körpergewebe entstehen.

Drei Behandlungsmöglichkeiten werden bei Metastasierung beim Patienten geprüft:

- a) Eine Chemotherapie und/oder eine zielgerichtete Therapie, wie mit Tyrosinkinaseinhibitoren und/oder Immuntherapeutika, wobei das jeweilige Medikament intravenös (über die Vene), als Tablette oder subcutan (unter die Haut) verabreicht wird.
- b) Eine Strahlentherapie, d.h. eine Bestrahlung von außen.
- c) Eine nuklearmedizinische Behandlung, wobei die strahlende Substanz intravenös gegeben wird, sich in den Metastasen anreichert und dort die Metastasen abtöten kann.

### **Nierenkarzinom-Metastasen (metastasiertes Nierenzellkarzinom)**

Die Behandlung von Nierenkarzinom-Metastasen ist schwierig. Eine chirurgische Entfernung wird, wenn möglich, angestrebt. Eine Strahlentherapie kommt als Schmerzbehandlung in Frage. Eine nuklearmedizinische Therapieoption besteht nicht.

Als etablierte systemische Therapie von Nierenkarzinom-Metastasen gilt die Immuntherapie mit Interleukin-2 (IL-2) und Interferon (IFN- $\alpha$ ), die allerdings beide mit ausgeprägten Nebenwirkungen verbunden sind, wodurch die Lebensqualität des Patienten eingeschränkt werden kann. Deshalb wird diese Therapie häufig nur bei jüngeren Patienten und solchen mit gutem Allgemeinzustand durch-

geführt. Mit IL-2 und IFN- $\alpha$  wird eine Lebensverlängerung von ca. 2-2,5 Monaten bei 20 Prozent der Patienten erreicht, allerdings bewahrt man sich die Chance auf ein langanhaltendes Tumoransprechen (= Remission), welches bei Nierenkarzinom-Metastasen bislang nur mit einer Immuntherapie beobachtet wurde.

Für eine „zielgerichtete“ Therapie („targeted therapy“) wurden Substanzen entwickelt, die an charakteristischen molekularen Strukturen von Nierenkarzinom-Metastasen angreifen und somit tumorspezifische Prozesse direkt beeinflussen. Für eine solche Behandlung erhielten in den letzten Jahren 4 Substanzen die Zulassung:

**Sunitinib** ist ein oral verfügbarer sog. Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der die Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGFR1-3, PDGFR- $\alpha$  und - $\beta$ , FLT3 und c-Kit hemmt. Sunitinib weist Effekte gegen Substanzen auf, die bei Nierenkarzinom-Metastasen vermehrt gebildet werden, wie den Hypoxie-induzierenden Faktor- $\alpha$  (HIF- $\alpha$ ) und die Produktion verschiedener Wachstumsfaktoren (VEGF, PDGF). In einer großen sog. Phase-III-Studie an 750 Patienten mit Nierenkarzinom-Metastasen zeigte Sunitinib gegenüber der Standard-Immuntherapie mit IFN- $\alpha$  ein günstigeres Ansprechen (komplette oder partielle Remission, d.h. vollständiges oder mehr als 50 prozentige Tumorverkleinerung: mit Sunitinib: 31 Prozent vs. mit IFN: 6 Prozent) und längeres progressionsfreies Überleben (PFS: 11 vs. 5 Monate). Das Gesamtüberleben in einer aktualisierten Analyse lag bei 26.4 für Sunitinib vs. 21.8 Monaten für IFN- $\alpha$ , d.h. war für Sunitinib besser (allerdings ohne statistische Sig-

nifikanz;  $p=0.051$ ). Diese Ergebnisse führten dazu, dass Sunitinib als 1.- und 2.- Linientherapie, d.h. als Initialtherapie oder nach bereits vorausgegangener Vortherapie, bei Nierenkarzinom-Metastasen empfohlen wird.

**Sorafenib** ist ebenfalls ein Multi-TKI, der auf die Strukturen von VEGFR 1-3, FLT3, c-KIT, PDGFR- $\beta$  und RAF-Kinasen wirkt und bei Nierenkarzinom-Metastasen als 2.- Linientherapie zugelassen ist.

**Temsirolimus** ist ein intravenös zu verabreichender mTOR-Inhibitor (mTOR= mammalian Target of Rapamycin), der gegenüber IFN- $\alpha$  ein günstigeres Ansprechen, PFS und Gesamtüberleben zeigt und bei Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinom zugelassen ist.

**Bevacizumab** ist ein intravenös zu verabreichender Angiogenese-Hemmer (monoklonaler Antikörper), der gegen den löslichen Wachstumsfaktor VEGF wirkt und so die Signaltransduktion verhindert. In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie bei Nierenkarzinom-Metastasen zeigte sich der Antikörper gegenüber IFN- $\alpha$  im Ansprechen und PFS überlegen.

Die therapeutischen Fortschritte haben insgesamt zu einer wirksameren Therapie von Nierenkarzinom-Metastasen beigetragen, das Nebenwirkungsprofil einiger Substanzen stellt allerdings gewisse Anforderungen an das Therapiemanagement, da neben unerwünschten Effekten des onkologischen Alltags (wie Zellverminderungen = Panzytopenien), auch das sog. Hand-Fuß-Syndrom, gastrointestinale (= Magen-Darm-Trakt-spezifische) Nebenwirkungen, Veränderungen

der Schilddrüse, u.a. auftreten können. Grundsätzlich werden die neuen zielgerichteten Medikamente heute aber gerade wegen ihrer geringeren Nebenwirkungen gegenüber z.B. „konventioneller“ Chemo-, Immun- oder Strahlentherapie favorisiert, da zwar die spezifischen Nebenwirkungen aller Medikamente bekannt und damit gekannt umgegangen werden muss, diese aber häufig geringer und milder ausfallen als bei „konventionellen“ Chemo- oder Immuntherapeutika.

### Malignes Phäochromozytom

Das Phäochromozytom ist ein überwiegend gutartiger Tumor, nur etwa 5 Prozent der Phäochromozytome sind maligne. Dies gilt auch für die Phäochromozytome bei der VHL-Krankheit. Malignitätskriterien beim Phäochromozytom sind Metastasen in Leber, Lungen und Knochen; Lymphknotenmetastasen sind selten; es sollte genau geprüft werden, ob es sich nicht um gutartige Zweitumoren handelt. Es wird diskutiert, ob auch histologische Kriterien, wie eine hohe Zellteilungsrate (Mitoseindex), Gefäßseinbrüche oder Eindringen in benachbartes Gewebe Hinweise für Malignität sind; sie werden aber als Malignitätskriterien bislang nicht allgemein anerkannt. Aufgrund der Seltenheit maligner Phäochromozytome liegen größere Patienten-Fallserien nicht vor. Sehr unterschiedliche Verläufe wurden beschrieben, die nicht selten ein langsames Tumorwachstum oder sogar einen Wachstumsstillstand zeigen. Das 5-Jahres-Überleben beim metastasierten Phäochromozytom liegt zwischen unter 2 bis zu über 20 Jahren.

Die Behandlung des malignen Phäochromozytoms bei der VHL-Erkrankung unterscheidet sich nicht von der Behandlung sporadischer maligner Phäochromozytome und der von anderen erblichen Phäochromozytomen wie beispielsweise bei Patienten mit Mutationen des SDHB Gens. Wichtig ist, die Metastasen, soweit möglich, zu entfernen. Bei fehlender Operabilität ist eine <sup>131</sup>Jod-MIBG-Therapie anzustreben. Dies setzt eine Aufnahme der Substanz voraus, was mit einer (diagnostischen) MIBG-Szintigraphie zu prüfen ist.

Alle weiteren Behandlungen sind als palliativ anzusehen, d.h. helfend, das Tumorwachstum begrenzend bzw. zurückdrängend, ohne aber eine Heilung zu erreichen. Hierzu gehören auch Chemotherapien. Das sog. Averbuch-Protokoll mit den Substanzen Cyclophosphamid, Vincristin und Dacarbacin (CVD) ist die Standard-Chemotherapie. Mit diesem Protokoll liegt weltweit die meiste Erfahrung vor: Das biochemische Ansprechen (Abfall der Katecholaminproduktion) und die Tumor-Ansprechraten liegen mit Erreichen einer kompletten Remission (CR) bei 20 Prozent bzw. 14 Prozent und einer partiellen Remission (PR) bei 45 Prozent bzw. 32 Prozent. In einer an einem Zentrum durchgeführten Fallanalyse an 10 Patienten, die mit CVD-Chemotherapie behandelt wurden, zeigte sich ein mittleres Überleben von 6 Jahren. Die CVD-Chemotherapie wird je nach Ansprechen und Verträglichkeit mit 3 bis 6 Zyklen durchgeführt. Andere Chemotherapien werden meist nach erfolgloser CVD-Therapie durchgeführt. Hierbei kommen Vinorelbine/DTIC, AraC, CTD plus Antrazykli-

nen, Kombinationen von Vepesid, Carboplatin, Vincristin, Cyclophosphamid, Adriamycin, oder Temozolomid plus Thalidomid zum Einsatz.

Therapiealgorithmen, d.h. konkrete Therapieempfehlungen bei langsamem, moderatem oder bei raschem Tumorwachstum, berücksichtigen heute das Ergebnis der MIBG-Szintigraphie, die Möglichkeit der operativen Tumorentfernung, Begleiterkrankungen (Komorbidität) und den individuellen Therapiewunsch des Patienten. Experimentelle Therapieverfahren mit Gabe von

- (a) HSP-90 oder hTERT-Inhibitoren,
- (b) Lomustin, Capecitabin, Thalidomid, Lenalidomid, oder
- (c) „zielgerichteten Substanzen“, die auch bei Nierenkarzinom-Metastasen eingesetzt werden, wie Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus, Bevacizumab und deren Kombination und
- (d) neue sog. Somatostatin-Analoga (siehe hierzu auch Kapitel 7. Radiologie / Nuklearmedizin)

werden aktuell in ihrer Wirksamkeit geprüft. Bei den zielgerichteten Substanzen handelt es sich um monoklonale Antikörper gegen den sog. Vascular endothelial growth factor (VEGF), um sog. „small molecules“ gegen bestimmte Rezeptor-Tyrosinkinase sowie um den Ansatz, Signalwege, die sog. RAF-Kinasen oder Proteasomen, zu hemmen.

### **Maligne Inselzelltumoren**

Therapeutische Optionen bei Metastasen von Inselzelltumoren des Pankreas sind:

- a) die Resektion (Entfernung) der Metastasen, wenn immer möglich,

- b) Metastasen-Embolisation (d.h. Verschluss des Gefäßes oder der Gefäße, die die Metastasen mit Blut versorgen,
- c) Kryoablation (Vereisungstherapie),
- d) Radioembolisation.

Als systemische Therapeutika kommen Somatostatin-Analoga und IFN- $\alpha$  in Betracht. Als Chemotherapeutika sind 5-Fluorouracil, Streptozocin, Dexorubicin, Etoposid und Dacarbacin mit moderaten Ansprechraten beschrieben. Neuere Kombinationen umfassen Taxane und Gemzitabin. Weiterhin sind die Substanzen, die beim metastasierten Phäochromozytom und metastasierten Nierenzellkarzinom genannt wurden, auch beim metasatiserendem Inselzelltumor in Erprobung.

In inoperablen Fällen kann eine Behandlung mit beta-strahlendem [ $^{90}\text{Y}$ ] DOTATOC oder [ $^{177}\text{Lu}$ ]DOTATATE zum Einsatz kommen, sofern sie ausreichend Somatostatinrezeptoren tragen (d.h. in der [ $^{111}\text{In}$ ]Octreotid-SPECT oder [ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTATOC-PET kräftig zur Darstellung kommen). Eine weitere Voraussetzung hierfür ist eine ausreichende Nierenfunktion, da [ $^{177}\text{Lu}$ ]DOTATATE und [ $^{90}\text{Y}$ ] DOTATOC über die Nieren ausgeschieden werden.

Als systemische Therapeutika kommen Somatostatin-Analoga und IFN- $\alpha$  in Betracht. Als Chemotherapeutika sind 5-Fluorouracil, Streptozocin, Dexorubicin, Etoposid und Dacarbacin mit moderaten Ansprechraten beschrieben. Neuere Kombinationen umfassen Taxane und Gemzitabin. Weiterhin sind die Substanzen, die beim metastasierten Phäochromozytom und metastasierten Nierenzellkarzinom genannt wurden, auch beim metasatiserendem Inselzelltumor in Erprobung.

## Literatur

1. Zelinka T, Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Reynolds JC, Ling A, Eisenhofer G, Lazúrová I, Adams KT, Whatley MA, Widimsky J Jr, Pacak K. Role of positron emission tomography and bone scintigraphy in the evaluation of bone involvement in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: specific implications for succinate dehydrogenase enzyme subunit B gene mutations. *Endocr Relat Cancer*. 2008 Mar;15(1):311-23.
2. Fitzgerald PA, Goldsby RE, Huberty JP, Price DC, Hawkins RA, Veatch JJ, Dela Cruz F, Jahan TM, Linker CA, Damon L, Matthey KK. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas: a phase II study of ther-

apy with high-dose 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG). *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Aug;1073:465-90.

3. Joshua AM, Ezzat S, Asa S, Evans A, Broom R, Knox JJ: Rational and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma (MPP). *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:5-9.
4. Neumann HPH, Erlic Z, Pawlu C, Brink I, Walz MK, Engelhardt M. Phäochromozytom und Phäochromozytom-assoziierte Syndrome. *Das Rote Buch*. Hgb.: Berger, Engelhardt, Mertelsmann. 3.Auflage 2006 + 4. Auflage 2010 (in press).

## 9. Die von Hippel-Lindau Krankheit im Schwarzwald

Prof. Dr. Neumann, PD Dr. Gläsker, beide Freiburg; Dr. Erlic, Zürich (Schweiz);  
PD Dr. Lauten, Lübeck; Prof. Dr. Schmidt, Freiburg

Die sogenannte Schwarzwaldmutation kommt in dieser Region häufig vor und ist eine der am besten untersuchten Varianten der VHL-Erkrankung. Aus diesem Grunde wird sie hier ausführlich dargestellt. Es handelt sich um alle die Personen, die die Mutation VHL c.505 T>C oder nach neuer Zählweise VHL c.292 T>C (p.Tyrosin98Histidin) tragen.

### Häufigkeit

Das Freiburger VHL-Register weist 2009 200 Träger der Mutation VHL c.505 T>C auf. Die Zahl der Patienten mit der Mutation VHL c.505 T>C liegt damit deutlich höher als die Zahl der Träger irgendeiner der vielen anderen VHL-Mutationen. Die meisten Patienten leben im Raum des Schwarzwaldes und der Rheinebene zwischen Freiburg und Offenburg. Die Patienten mit der Mutation VHL c.505 T>C sind vermutlich alle weitläufig miteinander verwandt. Es liegen aber keine Verwandtenehen vor.

### Die geographischen und historischen Bezüge des Wohngebietes

Die Tatsache, dass die Erkrankung im Schuttertal des Schwarzwaldes häufig ist, geht auf die historischen Herrschaftsgebiete zurück. Ehen wurden damals in der Regel nur innerhalb der Grenzen dieser Gebiete geschlossen. Schweighausen gehörte zum weltlichen Gebiet des Hochstifts Straßburg bzw. des Klosters

Ettenheimmünster und kam erst 1803 zu dem deutlich größeren Großherzogtum Baden. Der Ortsteil Schuttertal gehörte wie die benachbarte Gemeinde Seelbach zum Gebiet der Grafen von Geroldseck. Die gesamte Region ging erst 1819 im Großherzogtum Baden auf. Das Schuttertal war katholisch. Die meisten Familien mit VHL-Krankheit wohnten im Herrschaftsgebiet des Klosters Ettenheimmünster. Die historischen Grenzen erklären, warum im ehemaligen Gebiet der Grafen von Geroldseck bis heute nur wenige Betroffene wohnen. Zu den Dörfern dieses Gebietes gehören: Ettenheim, Ettenheimmünster, Schuttertal, Rheinhausen, Kappel, Grafenhausen, Kippenheim, Mahlberg, Ringsheim. Die Panoramakarte (Abb. 25) zeigt, wo in diesem dünn besiedelten Gebiet des mittleren Schwarzwaldes Patienten mit dieser Mutation wohnen.

### Zusammensetzung des Patientengutes

Es sind 106 weibliche und 94 männliche Personen. Diese Personen stammen aus und wohnen in Deutschland (196) und in der Schweiz (4). Derzeit kennen wir 40 Einzelfamilien, deren genauere Verwandtschaft untereinander allerdings nicht bekannt ist. Daten von klinischen Untersuchungen eines oder mehrerer Organe liegen von 192 Personen vor. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 21 Pati-



enten gestorben. Von den 179 Lebenden war folgende Altersverteilung gegeben:

#### **Altersverteilung**

Bis 10 Jahre	8 Registrierte
10-17 Jahre	17 Registrierte
18-30 Jahre	25 Registrierte
31-40 Jahre	19 Registrierte
41-50 Jahre	41 Registrierte
51-60 Jahre	25 Registrierte
61-70 Jahre	12 Registrierte
Über 70 Jahre	25 Registrierte

170 Personen hatten eine Augenuntersuchung, 162 Personen hatten eine Untersuchung des Gehirns und 157 Personen des Rückenmarks. 160 Personen hatten eine Bauchuntersuchung mittels CT oder MRT.

**Retinale Angiome** wiesen 44 Prozent der untersuchten Personen auf. Alle retinale Angiome wurden behandelt, sofern sie nicht in der Nähe des Sehnervenastrits, der Makula (Stelle des schärfsten Sehens) oder unmittelbar neben großen Gefäßen lagen. Nahezu alle Behandlungen erfolgten mit Laserkoagulation (Verödung durch Laserstrahlen). Nur bei einzelnen größeren Netzhautangiomen war eine Kryobehandlung erforderlich. Eine Netzhautoperation erfolgte sehr selten, wenn bei fortgeschrittener Angiomatosis retinae bereits eine Netzhautablösung eingetreten war. Eine deutliche Verschlechterung des Sehvermögens ist bei diesen Patienten nur eingetreten, wenn die Patienten sich nicht an die empfohlenen Kontrolltermine gehalten haben. Erblindungen resultierten im Übrigen alle aus der Zeit vor Beginn des Freiburger Vorsorgeprojektes.

**Hämangioblastome** des Kopfes oder des Rückenmarks wiesen 42 Prozent der untersuchten Personen auf. Allerdings war nicht bei allen Personen eine Operationsnotwendigkeit gegeben und nur 22 Personen wurden operiert.

**Phäochromozytome** wiesen 50 Prozent der untersuchten Personen auf. Das Alter bei Diagnose lag zwischen 4 und 83 Jahren. Einer Phäochromozytom-Operation unterzogen sich 74 Patienten. 12 Patienten mussten sich zweimal operieren lassen, ein Patient dreimal, ein Patient viermal und ein Patient fünfmal. 60 Patienten hatten einen Tumor, 13 Patienten hatten zwei Tumore, 5 Patienten drei Tumore, 2 Patienten vier Tumore und 1 Patient hatte fünf Tumore. Extraadrenale, d.h. außerhalb der Nebennieren, aber im Bauchbereich liegende Tumoren hatten 22 Patienten, 2 Patienten hatten Tumoren im Brustkorb. Ein malignes Phäochromozytom, d.h. ein Phäochromozytom mit Metastasen hatten 2 Patienten.

**Nierenkarzinome** wiesen nur 2 Prozent der untersuchten Personen auf. Ein Patient wurde dialysepflichtig durch beidseitige Nierenentfernung.

**Inselzelltumoren** der Bauchspeicheldrüse wiesen nur 1 Prozent der untersuchten Personen auf.

#### **Die Schwarzwaldmutation außerhalb des Schwarzwaldes**

Eine große Familie mit dieser Mutation lebt im Westen des Bundesstaates Pennsylvania der USA. Es gibt Hinweise, dass ein Patient, der die Erkrankung aus dem

Schwarzwald in die USA gebracht haben könnte, sich 1797 in Speyer in eine Auswandererliste eintrug. Eine Patientin mit deutschen Vorfahren lebte bis vor kurzem in der Region Batschka in Serbien. Vermutlich wurde die Schwarzwaldmutation im Rahmen der Besiedlung dieser serbischen Region durch Deutsche in der Herrschaftszeit der österreichischen Kaiserin Maria Theresia in der 2. Hälfte des 18. Jahrhunderts dorthin getragen. Die Patienten tragen weitgehend deutsche Nachnamen; diese sind allerdings von denen der hier zusammengefassten Personen verschieden. In Deutschland gibt

es zudem einige Personen, die nicht im Schwarzwald wohnen; aber alle diese Personen stammen aus Familien in diesem Gebiet.

### Prognose

Die Prognose der VHL-Krankheit bei Trägern der Mutation VHL c.505 T>C ist insgesamt gut. Die Freiburger Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Lebenserwartung sich nicht von der der Allgemeinbevölkerung unterscheidet. Hier gehen die Vorsorgeuntersuchungen als wesentlicher Faktor ein.

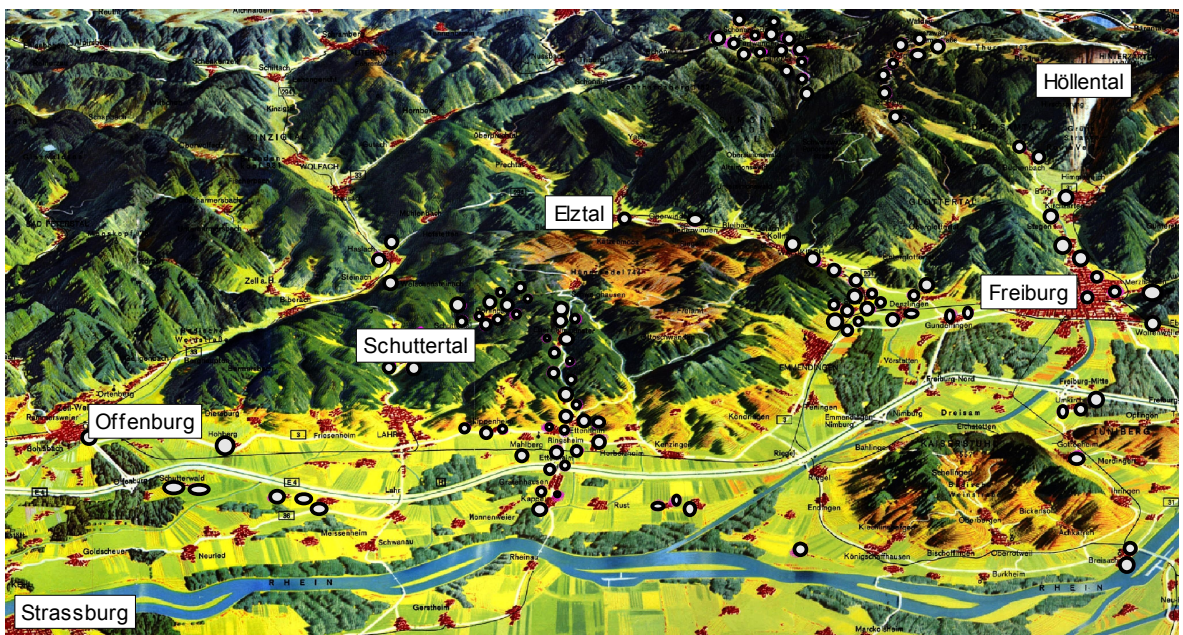


Abb. 25: Panoramakarte mit Wohnorten der Patienten mit der sog. Schwarzwaldmutation

## 10. Eugen von Hippel und Arvid Lindau

Prof. Neumann, Freiburg

Die ersten Beschreibungen der von Hippel-Lindau-Erkrankung stammt aus der Mitte des 19. Jahrhunderts. Mit Sicherheit ist die Erkrankung jedoch viel älter. Somit sind die „Namens-Patrone“ der von Hippel-Lindau-Erkrankung nicht die Entdecker der Erkrankung, aber wichtige Forscher. Eugen von Hippel (Abb. 26) war Augenarzt in Heidelberg und Göttingen und beschrieb die Befunde der Netzhaut in Vorträgen und Aufsätzen zwischen 1893 und 1911. Arvid Lindau

(Abb. 27) war Pathologe in Lund, Schweden, und beschrieb 1926 in einer umfangreichen Schrift die zystischen Kleinhirnveränderungen an einer großen Zahl von Patienten. Sein Werk enthält die erste systematische Sammlung aller anderen veröffentlichten Patienten. Seine Arbeit weist auf die Gemeinsamkeiten der Veränderungen von Netzhaut und Kleinhirntumoren hin, und er erwähnt Veränderungen in den Bauchorganen und beschreibt Erkrankungen bei Verwandten.

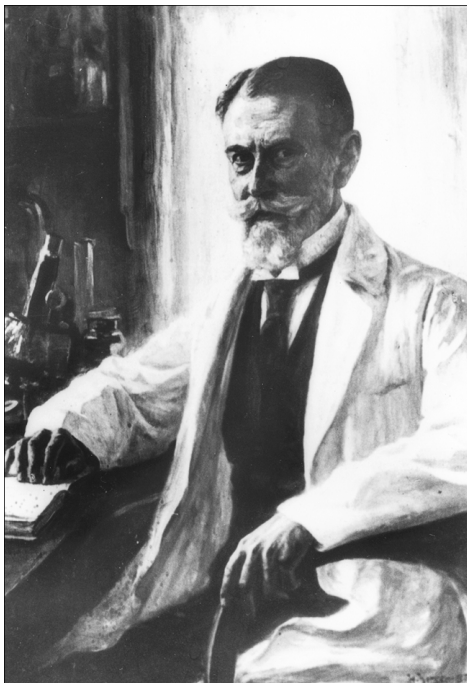


Abb. 26: Eugen von Hippel

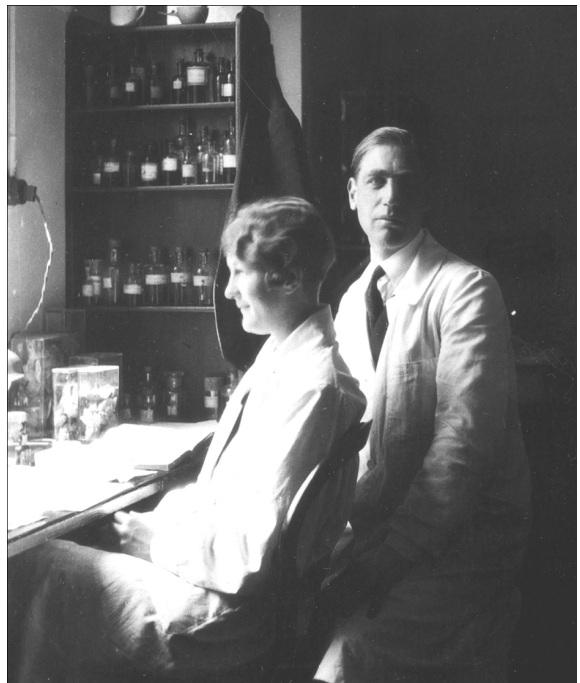


Abb. 27: Arvid Lindau mit seiner Frau

## 11. Hilfe bei der Krankheitsbewältigung und Lebensplanung

PD Dr. Schumacher, Münster

Eine VHL-Erkrankung verletzt Menschen nicht nur körperlich, sondern immer in ihrer Gesamtheit. Oft sind Vorstellungen von Ausgeliefertsein mit dieser Erkrankung assoziiert. So ist es nicht verwunderlich, dass die Diagnoseeröffnung für den betroffenen Patienten einem Schock gleichkommt.

Dieses Erleben kommt sicher auch dem nahe, was der Soziologe Nikolaus Gerdes über die Mitteilung der Krebsdiagnose sagt, es sei ein „unfreiwilliger Sturz aus der normalen Wirklichkeit“. Durch die Krise einer bedrohlichen Erkrankung ist der Patient nicht mehr der bis dahin selbstverständlichen Wirklichkeit teilhaftig. In der Regel leben wir mit unseren Gedanken weit in die Zukunft voraus, handeln wir so, als ob das Leben ewig weitergeht. Mit der Diagnose bricht Unbeherrschbares, Nicht-Planbares ins Zentrum der Existenz. Einem Patienten wird auf diese Weise nahegebracht, dass sein Leben eben nicht immer so weitergehen wird wie bisher, die Zukunft des Lebens ist nicht mehr so einfach planbar, berechenbar.

Eine solche Erkrankung stellt eine menschliche Extremsituation dar, die Erkrankte und ihre nächste Umgebung bewältigen müssen. Patienten werden durch die Diagnose plötzlich und direkt mit ihrer Krankheit konfrontiert. Der Verlauf der VHL-Erkrankung ist im individuellen Fall schwer bestimmbar. Angst vor dem Ausbruch der VHL-Erkrankung, vor

der Behandlung oder eben auch das Warten bis Tumore wachsen, so dass dann eine Behandlung erfolgen kann – das alles hält die Patienten in einer nahezu immerwährenden Spannung. Dazu kommen dann aber auch Zweifel an der Richtigkeit der Entscheidungen, der eigenen wie auch der ärztlichen.

Die somatischen, sozialen und auch seelischen Folgen der Erkrankung und der Therapie sind für die meisten Patienten nicht in der ganzen Tragweite überschaubar und entziehen sich zumindest teilweise ihrem Einfluss. So muss z.B. ein Patient u.U. nicht nur einer eingreifenden Operation zustimmen. Er muss danach ggf. sich auch auf Geheiß der Ärzte damit einverstanden zeigen, durch die ihm als notwendig beschriebenen Kontrolluntersuchungen immer wieder ans Krankenhaus angebunden zu sein. In einer solchen Situation fühlen sich Menschen oft zurückgeworfen auf die Stufe von Abhängigkeit, Hilflosigkeit und Ohnmacht - und das alles kann besonders viel Angst auslösen.

### Psychische Reaktionen

So sind auch als häufigste und typische Gefühle im Zusammenhang mit einer solchen Erkrankung vor allem depressive Symptome und Ängste zu nennen. Diese Reaktionen treten auch in maskierter Form auf: als Abkapselung von der Umwelt, Verleugnung von Problemen, ja sogar Verleugnung der Krankheit, als Re-

gression, ein Zurückfallen auf kindliche Verhaltensmuster, stark Ich-bezogenes Verhalten oder auch als Aggression gegenüber Familie und Behandlern. Gerade für Patienten mit hereditären Erkrankungen gilt, dass diese Erkrankung auch die Familienplanung und persönliche Intimsphäre berührt und bedroht, Unsicherheit begleitet die Patienten auf ihrem Weg durch Krankheit und Therapie.

All diese Gefühle schwanken meist im Verlauf von Krankheit und Behandlung, sind je nach Phase mal stärker oder schwächer ausgeprägt und zeigen sich auch mit unterschiedlichen Gesichtern. Am Anfang steht zumeist der Schock, das Gefühl "als würde einem der Boden weggezogen", oder wie eine Frau einmal formulierte „mit der Diagnose, da blieb die Uhr stehen.“ Es dauert meist eine Weile bis die Krankheit als Teil der eigenen Realität begriffen werden kann. Viele Patienten kommen im Lauf ihrer Erkrankung an einen Punkt, wo sie meinen, einfach nicht mehr weiter zu können, sei es, dass die Nebenwirkungen der Behandlung überhand nehmen, die Schmerzen nicht besser zu werden scheinen oder auch die immer wiederkehrenden Routineuntersuchungen auf einmal nicht mehr aushaltbar erscheinen. Dazu stellen sich die Fragen, ob sich all diese Maßnahmen denn auch lohnen, eine Garantie auf Heilung wird einem in der Klinik ja nicht gegeben. Auf der anderen Seite hat man aber in dieser Zeit der Behandlung mit Recht das Gefühl, es wird aktiv etwas gegen die Krankheit getan, die Tumorzellen werden bekämpft.

Mit dem Abschluss einer Therapie können wieder neue Ängste auftauchen:

Man verlässt nun die Klinik, die trotz aller unschöner Begleiterscheinungen ja auch einen gewissen Schutzraum darstellte. Die Therapie wird zu diesem Zeitpunkt für beendet erklärt, ohne dass man weiß, wie die Krankheit sich weiter bemerkbar machen wird. Die Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung begleitet die Patienten für lange Zeit. Am meisten ist die Angst wohl vor einer anstehenden Kontrolluntersuchung zu spüren. Diese Untersuchungen sind oft lästig und gefürchtet, aber auch notwendig, um den Gesundheitsstatus zu kontrollieren.

Auch beim Aufbauen und Aufrechterhalten eines Lebensalltags merken Patienten, dass diese Aufgabe Schwierigkeiten mit sich bringt. Während der Behandlungszeit hat sich unter Umständen auch in der Familie und im Beruf manches verändert. Angehörige und Kollegen haben längere Zeit ohne einen auskommen müssen, haben neue Rollen übernommen. Jetzt sollten die Aufgaben und Verantwortlichkeiten wieder neu verteilt werden. Dabei kann man noch nicht so recht abschätzen, wie viel man sich eigentlich zumuten kann und soll.

Der Weg „zurück zum Leben“ erschließt sich manchen Patienten im Rahmen einer psychologischen Begleitung. Aber nur aufgrund der Diagnose VHL besteht noch keine Indikation für eine psychologische Behandlung. Selbsthilfegruppen und Beratungsstellen sind eine wichtige Anlaufstelle für Patienten. Hier finden sie zum einen Informationen, auch einen Überblick über das vorhandene Aufklärungsmaterial. Darüber hinaus erleben viele Patienten den Austausch mit anderen Betroffenen als hilfreich.

## Typische Bewältigungswege

Natürlich liegt die Frage nahe, welche Verhaltensweisen einen günstigen Einfluss auf die Verarbeitung einer Erkrankung haben. Ziel der Krankheitsbewältigung soll - allgemein gesagt - ein verbessertes Zurechtkommen mit der Krankheit und ihren Folgen sein. Solche Zielvorgaben können aber natürlich bei Patienten, Angehörigen und Behandlern durchaus unterschiedlich definiert werden. Während ein Arzt z.B. hohe Compliance (also die Mitarbeit bei der Therapie) als erstrebenswertes Ziel ansieht, kann für den Patienten die Wiedergewinnung seines Wohlbefindens an erster Stelle stehen. Der Ehepartner setzt vielleicht wieder andere Maßstäbe, bspw. die Aufrechterhaltung der sozialen Beziehungen.

Die psychoonkologische Forschung hat in vielen Studien die unterschiedlichen Verarbeitungsstrategien von Patienten (Coping) untersucht.

Krankheitsbewältigung wird wie folgt definiert: ein summarisches Konzept für alle Verhaltensweisen, die die Auseinandersetzung mit der Erkrankung deutlich machen, z.B. Informationssuche, aktives Kämpfen, Selbstermutigung, Abwehr, Verdrängen, Resignation, Darüber Sprechen, soziale Vergleichsprozesse, usw. „Gutes oder geeignetes Coping setzt aktives, zupackendes Verhalten des Patienten voraus, verbunden mit der Befähigung, soziale und emotionale Ressourcen zu mobilisieren, d.h. vom Umfeld Unterstützung zu erwirken. Eine realistische Einschätzung der Problemsituation und der sich daraus ergebenden Optionen trägt ebenso zur geeigneten Anpassung bei, wie ein Akzeptieren unveränderlicher

Bedingungen. Phasenbezogen kann auch Verleugnen oder Ablenken entlastend wirken.“ (Heim 1998) „Nachteilig oder ungeeignet ist passives Coping im Sinn von Resignation, Aufgeben, Hoffnungslosigkeit, sozialem Isolieren, Grübeln und Selbstanklage. Verleugnung, die über die Anfangsphase hinausdauert, kann (muss aber nicht) nachteilig sein, wie auch u.U. Ablenken (von den Chancen und Aufgaben des Heilungsprozesses) ungünstig auf die psychosoziale Anpassung wirkt.“ (Heim 1998).

Patienten, denen eine große Bandbreite an unterschiedlichen Bewältigungsstrategien zur Verfügung steht, können flexibel auf die unterschiedlichen Herausforderungen und Wechselfälle im Krankheitsverlauf reagieren.

Die Wirksamkeit einzelner Verarbeitungswege ist nicht per se zu bestimmen, sondern hängt sehr stark von Verlauf und Stadium der Krankheit ab. Wann Patienten welche Copingstrategie einsetzen, ist sowohl von psychischen Variablen wie auch von situativen Faktoren abhängig. Denn so wie ein Mensch seine Krankheit versteht und deutet, so wird er auch mit den krankheitsbedingten Veränderungen und Bedrohungen seines Körpers, seines Alltags und seiner sozialen Beziehungen umgehen.

Im Zusammenhang mit einer schweren Krankheit erfahren Menschen oft ein Gefühl des Verlusts der persönlichen Kontrolle über ihr eigenes Leben, nicht zuletzt durch die zahlreichen medizinischen Maßnahmen, denen sie sich unterziehen müssen. Es ist darum wichtig, neue

Kraftquellen zu finden, das persönliche Selbstwertgefühl wieder zu stärken und so zu einer subjektiv befriedigenden Lebensqualität zu gelangen - trotz oder gerade auch mit der Krankheitserfahrung. Die persönliche Lebensqualität eines Menschen ist nun etwas sehr individuelles. Die Lebensqualität hat viele unterschiedliche Facetten: Die körperliche Verfassung, das seelische Befinden und die Gestaltung der sozialen Beziehungen gehören dabei zu den wichtigsten Komponenten. Auch die Funktionsfähigkeit im Alltag, aber zum Beispiel auch die spirituelle Komponente gehört zu diesem Konzept.

Der Gestalttherapeut Hilarion Petzold hat den Begriff der sog. Identitätsstiftenden Säulen geprägt: die 5 Säulen der Identität sind in seinem Konzept der Integrativen Psychotherapie Körper, soziales Netz, Arbeit & Leistung, materielle Sicherheit und Spiritualität.

Um eine solche andauernde Krise wie die VHL-Erkrankung bewältigen zu können, kann es helfen, für sich selbst Bausteine dieser 5 Säulen zu identifizieren. Manchmal ist einer dieser Bausteine nicht so im Leben ausgeprägt wie man es bräuchte – dann heißt es improvisieren, vielleicht verstärkt auf andere Kraftquellen bauen und schauen, ob man einen Ausgleich finden kann. Dann gilt es auch, eigene bewährte Ressourcen zu finden und zu aktivieren. Aufgabe ist es, das eigene Leben trotz Krankheit anzunehmen und zu gestalten und nicht wie das Kaninchen vor der Schlange zu sitzen und auf eine Verschlechterung zu warten, die ja u.U. nicht oder noch sehr

lange nicht eintritt. In meiner Arbeit mit Krebspatienten berichten mir immer wieder Patienten spontan Beispiele für einen Gewinn an Lebensqualität durch die Krankheitserfahrung. Zentrale Themen sind hierbei die Veränderung der Prioritäten und Wertigkeiten im Alltag, die Entdeckung neuer Lebensperspektiven, das bewusstere Wahrnehmen der "kleinen Freuden" und ganz allgemein ein intensiveres Lebensgefühl. Ein solcher Krankheitsgewinn erleichtert den betroffenen Patienten die Auseinandersetzung mit Krankheit und Therapie und ermöglicht somit auch ein Akzeptieren der Krankheitssituation.

Die Psychologie bezeichnet diese seelische Widerstandskraft, die hilft, Krisen zu meistern, als Resilienz. Resiliente Menschen klammern sich nicht an Ideen, nicht an Dinge, die ihnen Schmerz bereiten. Sie wissen, dass sich nichts im Leben festhalten lässt, sie geben sich nicht die Schuld für Niederlagen und betrachten eine schwierige Situation als Herausforderung. Diese Menschen bemühen sich um ein neues Gleichgewicht, finden es zuweilen und wenn es ihnen wieder entgleitet, geben sie trotzdem nicht auf. Zusammenfassend kann man zur Frage der Krankheitsbewältigung letztlich sagen: Es lässt sich kein allgemein gültiges Rezept für erfolgreiche Krankheitsverarbeitung erstellen. Die unterschiedlichen Ansätze laufen meist auf eine Unterscheidung zweier Grundeinstellungen hinaus: entweder Kämpfen oder Aufgeben. Viele Untersuchungen zeigen, dass Patienten, die aktive Bewältigungsstile einsetzen, ihre Krankheit besser verarbeiten können.

Ich möchte hier aber auch eine Warnung anbringen. Man kann die Bewältigung einer solchen Erkrankung nicht so einfach "managen". Ich erlebe es oft, dass Patienten zugesprochen wird: Du musst jetzt kämpfen, wenn Du den Willen zu kämpfen hast, dann schaffst Du es. So berechtigt ein solcher Ausspruch auch erscheinen mag, zeugt er doch vor allem auch von der Hilflosigkeit der Umgebung. Wenn der Patient es nun aber nicht schafft, wenn die Krankheit fortschreitet, fühlt sich ein solcher Patient u.U. allein gelassen, vielleicht sogar mit Gefühlen von Schuld und Versagen, da er angeblich nicht gut genug gekämpft hat. Und dies sind sicher keine hilfreichen Gefühle im Umgang mit der Erkrankung.

Solche Appelle an den Kampfgeist der Patienten, der Versuch, dem Patienten Mut zuzusprechen und ihm den Rücken zu stärken, sollten nicht zu einem völligen Ausblenden von Leid und der Auseinandersetzung mit Angst und Trauer führen. Alle Menschen, die mit Tumorpatienten zu tun haben (ob Behandler oder Angehörige), werden im Umgang mit den Patienten auch immer wieder mit der eigenen Angst konfrontiert, mit dem eigenen Heilungsanspruch. So sollte man sich manchmal fragen, ob die Betonung des kämpferischen Umgangs mit der Krankheit nicht auch der Abwehr eigener Unsicherheiten und Ohnmacht dient.

So wenig es für die Patienten ein eindeutiges Rezept für eine gute Krankheitsbewältigung gibt, so wenig gibt es auch für die Angehörigen ein eindeutiges Modell des guten, richtigen Umgangs mit dem Patienten. Im Umgang mit den Patienten

hat sich bewährt, wenn man ihnen durch ein tolerantes, gelassenes Verhalten Verständnis für ihre Lage signalisiert und ihnen immer wieder Angebote zum Gespräch macht, sie durchaus auch auf mögliche Ängste anspricht, ohne sie dabei zu sehr zu etwas zu drängen. Dies ist natürlich oft leichter gesagt als getan. Und so gilt eben auch, dass die Angehörigen in der Regel zwar nicht erkrankt, aber auch von der Erkrankung betroffen sind. Auch für sie kann es im Lauf der Zeit wichtig sein, sich Unterstützung zu holen, sei es in einer Beratungsstelle oder durch eine psychosoziale Begleitung.

Man muss berücksichtigen, dass Krankheitsverarbeitung kein geradlinig verlaufender Prozess ist, sondern ein vielen individuellen Einflussgrößen unterworfenen Geschehen. Scheinbar gegensätzliche Gefühle und Gedanken stehen im Erleben der Patienten oft eng beieinander. Die individuelle Auseinandersetzung mit der Erkrankung ist meist von Ambivalenz (das Nebeneinander von gegensätzlichen Gefühlen, Gedanken und Wünschen) geprägt: sich sowohl offen mit der Krankheit und deren Folgen auseinandersetzen, wie auch die Krankheit ablehnen, sie verdrängen, wegschieben wollen. Eine solche Ambivalenz ist aber angesichts der Komplexität des Krankheitsgeschehens durchaus verständlich. Für Patienten wie auch für Angehörige ist es wichtig, sich selbst Zeit zu geben und den eigenen Weg im Umgang mit der Erkrankung zu finden.



## Literatur

1. Gerdes N. 1984. Der Sturz aus der Wirklichkeit und die Suche nach dem Sinn. Institut Schloß Reissensburg.
2. Heim E. 1998. Coping - Erkenntnisstand der 90er Jahre. Psychother. Psychosom. med. Psychol. 48, 321-337.
3. Petzold, Hilarion G. 1991 Integrative Therapie. Bd. 1 Klinische Philosophie. Junfermann, Paderborn.

## 12. Autorenverzeichnis

### **Prof. Dr. Hansjürgen Agostini**

Universitätsaugenklinik  
Kilianstraße 5 · 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-2704046 · Fax: 0761-2704174  
[hansjuergen.agostini@uniklinik-freiburg.de](mailto:hansjuergen.agostini@uniklinik-freiburg.de)

### **Dr. Tobias Baumann**

Universitätsklinik Freiburg  
Abt. Röntgendiagnostik  
Hugstetter Straße 55 · 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-2700  
[tobias.baumann@uniklinik-freiburg.de](mailto:tobias.baumann@uniklinik-freiburg.de)

### **PD Dr. Carsten Bödeker**

HNO Universitätsklinik Freiburg  
Kilianstraße 5 · 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-2704251  
[carsten.boedeker@uniklinik-freiburg.de](mailto:carsten.boedeker@uniklinik-freiburg.de)

### **Prof. Dr. Hiltrud Brauch**

Dr. Margarete Fischer-Bosch  
Institut für Klinische Pharmakologie  
Auerbachstraße 112 · 70376 Stuttgart,  
Tel.: 0711-81013705 · Fax: 0711-859295  
[hiltrud.brauch@ikp-stuttgart.de](mailto:hiltrud.brauch@ikp-stuttgart.de)

### **Prof. Dr. Jochen Decker**

Zentrum für Humangenetik Bioscientia  
Institut für Medizinische Diagnostik  
Konrad-Adenauer-Straße 17  
55218 Ingelheim  
Tel.: 06132-781411 · Fax: 06132-781298  
[decker.jochen@bioscientia.de](mailto:decker.jochen@bioscientia.de)

### **Prof. Dr. Monika Engelhardt**

Universitätsklinik Freiburg  
Medizinische Klinik I  
Abt. Hämatologie und Onkologie  
Hugstetter Straße 55 · 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-2703246 · Fax: 0761-2703318  
[monika.engelhardt@uniklinik-freiburg.de](mailto:monika.engelhardt@uniklinik-freiburg.de)

### **Dr. med. Zoran Erlic**

Universitätsspital Zürich  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
Rämistrasse 100 · CH-8091 Zürich  
Tel.: 044-255-1111  
[zoranerlic@yahoo.it](mailto:zoranerlic@yahoo.it)

### **PD Dr. Sven Gläser**

Neurochirurgische Universitätsklinik  
Breisacher Straße 64 · 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-2705001  
[sven.glaesker@uniklinik-freiburg.de](mailto:sven.glaesker@uniklinik-freiburg.de)

### **Dr. Luitgard Graul-Neumann**

Klinische Genetik  
Universitätsmedizin Berlin  
Charité Campus Virchow  
Augustenburger Platz 1 · 13353 Berlin,  
Tel.: 030- 450569132 · Fax: 030- 450569914  
[luitgard.neumann@charite.de](mailto:luitgard.neumann@charite.de)

### **Dr. Cordula Jilg**

Urologische Universitätsklinik  
Hugstetter Straße 55 · 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-2702401  
[cordula.jilg@uniklinik-freiburg.de](mailto:cordula.jilg@uniklinik-freiburg.de)

**PD Dr. Klaus-Martin Kreusel**

Augenzentrum DRK-Kliniken Westend  
Spandauer Damm 130 · 14050 Berlin  
Tel.: 030-30354505  
[k.kreusel@drk-kliniken-westend.de](mailto:k.kreusel@drk-kliniken-westend.de)

**PD Dr. Melchior Lauten**

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck  
0451-5002956 · Fax: 0451-5003767  
[melchior.lauten@uk-sh.de](mailto:melchior.lauten@uk-sh.de)

**Dr. Christian Leiber**

Urologische Universitätsklinik  
Hugstetter Straße 55 · 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-2702401 · Fax: 0761-2702878  
[christian.leiber@uniklinik-freiburg.de](mailto:christian.leiber@uniklinik-freiburg.de)

**Prof. Dr. Karl-Heinrich Link**

Asklepios Paulinen Klinik  
Chirurgisches Zentrum  
Geisenheimer Str. 10 · 65197 Wiesbaden  
Tel.: 0611-8472431 · Fax: 0611-8472459  
[chirurgie.wiesbaden@asklepios.com](mailto:chirurgie.wiesbaden@asklepios.com)

**PD Dr. Dr. Philipp T. Meyer**

Universitätsklinikum Freiburg  
Nuklearmedizinische Klinik  
Hugstetter Straße 55 · 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-2703999  
[philipp.meyer@uniklinik-freiburg.de](mailto:philipp.meyer@uniklinik-freiburg.de)

**PD Dr. Makoto Nakamura**

Neurochirurgische Klinik der  
Medizinischen Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1 · 30625 Hannover  
Tel.: 0511-5322013  
[Nakamura.Makoto@mh-hannover.de](mailto:Nakamura.Makoto@mh-hannover.de)

**Prof. Dr. Hartmut P.H. Neumann**

Universitätsklinik Freiburg, Medizinische  
Universitätsklinik IV, Abt. Nephrologie  
Hugstetter Straße 55 · 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-2703363 · Fax: 0761-2703778  
[hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de](mailto:hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de)

**Prof. Dr. Michael M. Ritter**

Klinikum Ibbenbüren  
Schulstraße 11 · 49477 Ibbenbüren  
Tel.: 05451-521200  
[inneremedizin@klinikum-ibbenbueren.de](mailto:inneremedizin@klinikum-ibbenbueren.de)

**Dr. Frederik Roos**

Urologische Klinik, Universitätsmedizin der  
Johannes Gutenberg Universität Mainz  
Langenbeckstrasse 1 · 55131 Mainz  
Tel.: 06131-171  
[roos@urologie.klinik.uni-mainz.de](mailto:roos@urologie.klinik.uni-mainz.de)

**Prof. Dr. Dieter Schmidt**

Kaschnitzweg 13 · 79104 Freiburg  
[Dieter.Schmidt@uniklinik-freiburg.de](mailto:Dieter.Schmidt@uniklinik-freiburg.de)

**Prof. Dr. Wolfgang Schultze-Seemann**

Urologische Universitätsklinik  
Hugstetter Straße 55 · 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-2702892 · Fax: 0761-2702878  
[wolfgang.schultze-seemann@uniklinik-freiburg.de](mailto:wolfgang.schultze-seemann@uniklinik-freiburg.de)

**Prof. Dr. Vera van Velthoven**

Neurochirurgische Universitätsklinik  
Breisacher Straße 64 · 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-2705023 · Fax: 0761-2705017  
[vera.van-velthoven@uniklinik-freiburg.de](mailto:vera.van-velthoven@uniklinik-freiburg.de)

**PD Dr. Andrea Schumacher**

Dipl.-Psychologin, Psych. Psychotherapeutin  
Medizinische Klinik A  
Universitätsklinikum Münster  
48129 Münster  
Tel.: 0251-8347601  
[Andrea.Schumacher@ukmuenster.de](mailto:Andrea.Schumacher@ukmuenster.de)

**Prof. Dr. Martin K. Walz**

Kliniken Essen-Mitte  
Klinik für Chirurgie und Zentrum für Minimal  
Invasive Chirurgie  
Henricistr. 92 · 45136 Essen  
Tel.: 0201-17426001 · Fax: 0201-17426000  
[chirurgie@kliniken-essen-mitte.de](mailto:chirurgie@kliniken-essen-mitte.de)

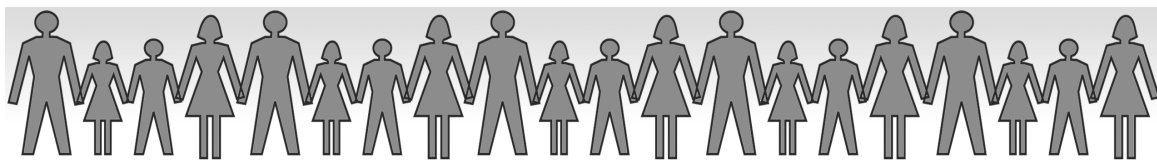
**Prof. Dr. Joachim W. Thüroff**

Urologische Klinik, Universitätsmedizin der  
Johannes Gutenberg Universität Mainz  
Langenbeckstrasse 1 · 55131 Mainz  
Tel.: 06131-177183 · Fax: 06131-175539  
[thueroff@urologie.klinik.uni-mainz.de](mailto:thueroff@urologie.klinik.uni-mainz.de)

**Dr. Johannes Weber**

Institut für Radiologie  
Kantonsspital St. Gallen  
Rorschacher Str. 95 · CH-9007 St.Gallen  
Tel.: 0041-71-4942186  
Fax: 0041-714942885  
[johannes.weber@kssg.ch](mailto:johannes.weber@kssg.ch)





**Verein für von der von Hippel-Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V.**

## **II. Soziale Themen und VHL-Selbsthilfe**



## 13. Versicherungen

Artikel aus dem VHL-Rundbrief Mai 2004, ergänzt und aktualisiert durch Herrn Brünsing, Referat Recht der BAG Selbsthilfe

### Gesundheitsprüfung

Je nach Versicherungstyp werden mit dem Antrag mehr oder weniger Fragen zum Gesundheitszustand gestellt. Ein Gentest wird grundsätzlich nicht verlangt. Allerdings müssen die Angaben richtig und vollständig sein. Sollten in einem Versicherungsvertrag nicht korrekte Angaben gemacht worden sein, hat die Versicherung laut Gesetz noch 10 Jahre nach Versicherungsabschluss das Recht, die Versicherung zu kündigen. Es besteht dann zum einen kein Versicherungsschutz, wenn etwas passiert und zum anderen werden auch die Beiträge nicht zurückerstattet. Um sich abzusichern wird empfohlen, im Versicherungsvertrag einen Ansprechpartner zu nennen, der zu gesundheitlichen Fragen des Versicherten fachmännisch Stellung nehmen kann, etwa den Hausarzt. Bei rechtlichen Auseinandersetzungen liegt die Beweislast dann beim Versicherten.

Gerade bei einer Berufsunfähigkeitsversicherung wird dringend empfohlen, zunächst mehrere Probeanträge zu stellen, indem das Antragsformular deutlich als „Probeantrag“ gekennzeichnet wird. Aus den verschiedenen Angeboten kann dann das Beste ausgewählt werden und es verhindert im Falle einer Ablehnung negative Folgen bei einem neuerlichen Antrag.

### Krankenversicherung

Als Pflichtversicherung unterliegt die Aufnahme in der gesetzlichen Krankenversicherung keiner Gesundheitsprüfung. Zusätzlich besteht die Möglichkeit zum freiwilligen Abschluss einer Krankenergänzungsversicherung (Brille, Zahnersatz, etc.), die einer vereinfachten Gesundheitsüberprüfung unterliegt. Beim Abschluss einer Krankenzusatzversicherung (Chefbehandlung, Einzelzimmer, etc.) ist eine umfangreiche Gesundheitsprüfung fällig. Gleiches gilt für eine private Krankenversicherung.

Eine Sonderstellung nehmen Beamte ein. Für Beamte lohnt sich der Abschluss einer privaten Krankenversicherung, zumal die staatliche Beihilfe auch im Pensionsalter erhalten bleibt. Personen, die gerade verbeamtet wurden, müssen innerhalb von sechs Monaten von jeder privaten Versicherung ohne oder mit nur geringem Risikoaufschlag aufgenommen werden.

### Erwerbsunfähigkeitsrente

Der Begriff „Berufsunfähigkeitsrente“ ist zum 01.01.2001 entfallen, sowohl die ehemalige „Berufsunfähigkeits-“ wie die „Erwerbsunfähigkeitsrente“ sind seit diesem Zeitpunkt entfallen und wurden ersetzt durch die „Rente wegen voller und teilweiser Erwerbsminderung“. Erstere entspricht der früheren Erwerbsunfähigkeitsrente, letztere der früheren Berufs-



unfähigkeitsrente. Die Berufsunfähigkeitsrente wird nur noch an Bestandsrentner gezahlt.

Erwerbsminderungsrente erhält, wer als Versicherter

1. die Regelaltersgrenze noch nicht erreicht hat,
2. teilweise bzw. voll erwerbsgemindert ist,
3. in den letzten fünf Jahren vor Eintritt der Erwerbsminderung drei Jahre Pflichtbeiträge für eine versicherte Beschäftigung oder Tätigkeit eingezahlt hat und
4. vor Eintritt der Erwerbsminderung die allgemeine Wartezeit von fünf Jahren erfüllt hat.

Kann eine Person weniger als 3 Stunden täglich arbeiten, erhält sie die volle Erwerbsminderungsrente. Kann sie zwischen 3 und 6 Stunden täglich arbeiten, erhält sie die halbe Erwerbsminderungsrente. Empfänger einer halben Erwerbsminderungsrente, die arbeitslos sind, weil kein Teilzeit-Arbeitsplatz zur Verfügung steht, erhalten unter Umständen die volle Erwerbsminderungsrente. Kann noch mehr als 6 Stunden täglich gearbeitet werden, besteht kein Anspruch. Die volle Erwerbsminderungsrente beträgt 34 Prozent des durchschnittlichen Bruttoeinkommens. Die halbe Erwerbsminderungsrente beträgt 17 Prozent.

Da die Regelaltersgrenzen inzwischen stufenweise auf 67 Jahre angehoben werden, werden Renten wegen teilweiser oder voller Erwerbsminderung künftig bis zum Erreichen der jeweiligen neuen Regelaltersgrenze geleistet. Bei Erwerbsminderung vor dem 60. Lebensjahr wird

eine Zurechnungszeit voll bis zum 60. Lebensjahr gewährt.

Bei Erwerbsminderung vor dem 63. Lebensjahr wird die Rente um einen Rentenabschlag gekürzt. Er beträgt für jeden Monat des früheren Rentenbezugs 0,3 Prozent, max. 10,8 Prozent.

Erwerbsminderungsrenten werden nur noch als Zeitrenten (Befristung 3 Jahre) gewährt. Sie können wiederholt werden. Leistungen werden ab dem siebten Monat der Erwerbsminderung gezahlt.

### **Private Berufsunfähigkeitsversicherung**

Um die Lücke zwischen der Erwerbsminderungsrente und dem tatsächlichen Einkommen zu schließen, bieten Versicherungen private Berufsunfähigkeitsversicherungen an. Die BU-Versicherung unterliegt sicherlich der gründlichsten Gesundheitsprüfung.

Für VHL-Betroffene, die bereits Tumoren entwickelt haben, ist der Abschluss einer privaten Berufsunfähigkeitsversicherung ziemlich aussichtslos, da die Versicherer sie mit großer Wahrscheinlichkeit ablehnen werden. Als besonders kritisch ist die Zeit anzusehen, in der es auch noch keine Ansprüche aus der gesetzlichen Erwerbsminderungsrente gibt, da noch keine 5 Jahre Beiträge in die gesetzliche Rentenversicherung eingezahlt wurden. Hier sollten Eltern überlegen, ob sie nicht frühzeitig einen Sparplan aufstellen, um im Falle einer Erwerbsminderung ein kleines finanzielles Polster geschaffen zu haben.

Für junge VHL-Betroffene (ab dem 15.

Lebensjahr), die noch keine Tumoren entwickelt haben, bieten verschiedene Versicherungsgesellschaften eine Erwerbsunfähigkeitsversicherung an, die jedoch auch einer Gesundheitsprüfung unterliegt. Nach Abschluss der Berufsausbildung kann diese Erwerbsunfähigkeitsversicherung ohne Gesundheitsprüfung zu gleichen Bedingungen in eine Berufsunfähigkeitsversicherung umgewandelt werden.

### **Private Unfallversicherung**

Die private Unfallversicherung sollte nicht zu niedrig abgeschlossen werden, um im Invaliditätsfall eine ausreichende Absicherung zu haben. Zahlungen aus der Unfallversicherung erfolgen in der Regel erst nach einem Jahr nach Festlegung des Invaliditätsgrades. Vorläufige Zahlungen kann man über ein Übergangsgeld oder über die Todesfallsumme erreichen.

Sehr empfehlenswert ist der Abschluss einer Unfallrente, die im Schadensfall monatlich, lebenslanglich gezahlt wird. Voraussetzung dafür ist ein Grad der Behinderung (GdB) von mindestens 50 Prozent aufgrund des vorangegangenen Unfalls.

### **Pflegezusatzversicherung**

Der Abschluss einer solchen Pflegegeldversicherung kann durchaus sinnvoll sein, wobei Fragen zum Gesundheitszustand erforderlich sind. Diese Pflegegeldversicherung deckt die Lücke zwischen der gesetzlichen Pflegeversicherung und den tatsächlichen Kosten. Verschiedene Gesellschaften bieten diese Versicherung auch ohne Gesund-

heitsprüfung an. Voraussetzung ist, dass 12 Jahre Beiträge entrichtet wurden.

### **Lebensversicherungen**

Die kapitalbildende Lebensversicherung ist in Deutschland die klassische Form der privaten Alterssicherung. Hierbei wird der Großteil des monatlichen Beitrages zur Kapitalbildung verwendet und lediglich ein kleiner Teil für den vorzeitigen Todesfall zurück behalten. Die kapitalbildende Lebensversicherung ist immer mit einer Gesundheitsprüfung verbunden, so dass VHL-Betroffene, die bereits Tumore entwickelt haben, normalerweise nicht aufgenommen werden.

Als Alternative kann eine Risikolebensversicherung in Betracht kommen. Hier gibt es mittlerweile Anbieter, die diese auch ohne Gesundheitsprüfung anbieten (z.B. Nürnberger oder Postbank). Bedingung ist jedoch eine dreijährige Anwartschaft, um Leistungen zu erhalten. Die Versicherungssumme ist jedoch auf deutlich unter 50.000,- Euro beschränkt. Andere Versicherer bieten sie deshalb auch als Sterbeversicherung an, die im Wesentlichen die Kosten der Beerdigung abdecken.

### **Rentenversicherung**

Jeder Arbeitnehmer (außer Beamte) muss Beiträge in die gesetzliche Rentenversicherung einzahlen und bezieht Leistungen daraus, wenn er das Rentenalter erreicht. Die Höhe der Rente ergibt sich aus der Dauer und der Höhe der Beitragszahlungen. Von der zuständigen Versicherungsanstalt (Deutsche Rentenversicherung) können Informationen über die Höhe der zu erwartenden Rente und

über eventuell bestehende Fehlzeiten erfragt werden. In bestimmten Fällen besteht die Möglichkeit, die Fehlzeiten durch eine nachträgliche freiwillige Beitragszahlung auszugleichen. Diese Möglichkeit sollte insbesondere dann überprüft werden, wenn der VHL-Betroffene erst seit kurzem und / oder sehr geringe Beiträge entrichtet hat und eine Erwerbsminderung zu befürchten ist.

Neben der gesetzlichen Rentenversicherung kann auch jeder eine private Rentenversicherung abschließen. Diese ist immer ohne Gesundheitsprüfung möglich, da die Leistungen hieraus nur erbracht werden, wenn der Versicherte das vertraglich festgelegte Renteneintrittsalter erlebt.

## 14. Schwerbehinderung: Vom Antrag zur Anerkennung

Artikel aus dem VHL-Rundbrief Mai 2009

### Neuerungen seit dem 1. Januar 2009

Bei Feststellung einer Gesundheitsstörung nach dem Schwerbehindertenrecht (Teil 2 SGB IX) ist die Versorgungsmedizin-Verordnung (VersMedV) zu beachten, die seit dem 1. Januar 2009 in Kraft ist. Die in der VersMedV veröffentlichten „Versorgungsmedizinischen Grundsätze“ ersetzen die bisherigen „Anhaltspunkte für die ärztliche Gutachtertätigkeit im sozialen Entschädigungsrecht und nach dem Schwerbehindertenrecht“.

Die „Versorgungsmedizinischen Grundsätze“ kommen sowohl für das soziale Entschädigungsrecht als auch für das Schwerbehindertenrecht zur Anwendung. Deshalb wird für das soziale Entschädigungsrecht vom Grad der Schädigungsfolgen (GdS) und für das Schwerbehindertenrecht vom Grad der Behinderung (GdB) gesprochen. Beide sind das Maß für die Beeinträchtigung an der Teilhabe am Leben in der Gemeinschaft und werden nach gleichen Grundsätzen bemessen.

Die neue Verordnung knüpft dabei an die bereits in den „Anhaltspunkten / AHP“ niedergelegten Grundsätze und Kriterien und die bewährten Bewertungsgrundsätze und Verfahrensabläufe an. Damit ist gewährleistet, dass gegenüber den bisherigen Feststellungsverfahren keine Schlechterstellung erfolgt.

Die Versorgungsmedizin-Verordnung wird bei Bedarf auf Grund der Beratungsergebnisse des Ärztlichen Sachverständigenbeirates beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales durch Änderungsverordnung aktualisiert.

### Allgemein

Als Nachweis der Eigenschaft als schwerbehinderter Mensch dient ein vom Versorgungsamt ausgestellter Schwerbehindertenausweis und nicht der Feststellungsbescheid.

Der Schwerbehindertenausweis ist zu einem festen Bestandteil der sozialen Versorgung in der Deutschland geworden. So nehmen knapp 10 Prozent der Bevölkerung seine Möglichkeiten des Nachteilsausgleichs in Anspruch.

Die Rechte und Nachteilsausgleiche, die schwerbehinderten Menschen zustehen, ergeben sich nicht nur aus dem SGB IX, sondern auch aus vielen anderen Vorschriften, wie z.B. dem Steuerrecht.

Nachteilsausgleiche werden in Gestalt von besonderen Schutzrechten und Leistungsansprüchen gewährt. Sie haben den Zweck, berufliche, wirtschaftliche und soziale Nachteile, die jemand durch seine Behinderung erleidet, auszugleichen.

Schwerbehinderte Menschen im Sinne des SGB IX sind Menschen

- bei denen ein Grad der Behinderung (GdB) von wenigstens 50 festgestellt wurde
- und die ihren Wohnsitz, ihren gewöhnlichen Aufenthalt oder ihren

Arbeitsplatz in der Bundesrepublik Deutschland haben.

Eine Behinderung liegt vor, wenn die körperliche Funktion, geistige Fähigkeit oder seelische Gesundheit mit hoher Wahrscheinlichkeit länger als sechs Monate von dem für das Lebensalter typischen Zustand abweicht und daher die Teilhabe am Leben in der Gesellschaft beeinträchtigt ist.

### **Antragstellung**

Das Antragsverfahren kann auch mit einem formlosen Schreiben eingeleitet werden. Das Eingangsdatum - ein positiver Abschluss des Bearbeitungsvorganges vorausgesetzt - ist dann ausschlaggebend für den Beginn der Anerkennung der Behinderteneigenschaft (z.B. Kündigungsschutz). Als Grundlage für die weitere Bearbeitung dient die Vorlage eines ausgefüllten Antragsformulars, in dem die bestehenden Gesundheitsstörungen, möglichst mit den Funktionsbeeinträchtigungen, sowie eine Auflistung der behandelten Ärzte, Krankenhausaufenthalte und Rehabilitationsmaßnahmen aufgeführt sind. Das Versorgungsamt ermittelt die relevanten Befunde von den, im Antrag angegebenen Ärzten. Deren Einschätzung ist daher von großer Bedeutung. Es kann sehr hilfreich sein, den behandelnden Arzt schon vorher darauf aufmerksam zu machen, dass sein Befund später für einen Antrag beim Versorgungsamt herangezogen wird. Somit kann die unmissverständliche und reibungslose Weiterbearbeitung beim Versorgungsamt erleichtert werden. Die Befundberichte werden dann einem Gutachter des Versor-

gungsamtes vorgelegt, der an Hand der Versorgungsmedizinischen Grundsätze den Grad der Behinderung (GdB) und den Anspruch auf Merkzeichen feststellt. Die Festsetzung des GdB erfolgt fast ausschließlich per Aktenlage.

### **Versorgungsmedizinische Grundsätze – GdS oder GdB**

Das Gutachten, aufgrund dessen Grundlage der GdS oder GdB festgestellt wird, richtet sich nach den Versorgungsmedizinischen Grundsätzen. Darin wird die Gesamtheit der relevanten Beeinträchtigungen benannt. Grundsätzlich gilt: Ausschlaggebend ist nicht allein die Krankheit, die vorliegt, sondern die Funktionsbeeinträchtigungen, die von ihr verursacht werden. Neben körperlichen Folgen zählen dazu auch seelische Begleiterscheinungen sowie Schmerzen; also alle gesundheitlichen Beeinträchtigungen, deren Wirkung länger als sechs Monate besteht bzw. anhält. Ein Gendefekt, wie bei der VHL-Erkrankung, kann nicht bewertet werden, vielmehr die einzelnen Krankheitszeichen, etwa ein Tumor des Rückenmarks. Daraus resultieren Funktionsbeeinträchtigungen, wie z.B. Sensibilitätsstörungen oder motorische Störungen, fließen so in die Beurteilung ein. Im Falle einer genetischen, also dauerhaften Erkrankung sollten mögliche psychische Beeinträchtigungen nicht vergessen werden. Wichtig ist allerdings, dass sie durch einen Befundbericht belegt werden können.

So setzt sich der Gesamt-GdB, der in dem abschließenden Bescheid festgestellt wird, aus einzelnen Werten zusammen. Gleichwohl werden die Einzelwerte

nicht einfach addiert. Vielmehr werden sie in ihre Gesamtheit unter Berücksichtigung ihrer wechselseitigen Beziehung zueinander beurteilt. Treffen mehrere Funktionsbeeinträchtigungen aufeinander, wird geprüft, inwieweit sie voneinander unabhängig sind oder sich überschneiden. Als besonders nachhaltig werden z.B. Beeinträchtigungen eingestuft, die bei paarigen Organen beide Seiten betreffen. Der Antragsteller erfährt in dem abschließenden Bescheid nur den Gesamt-GdS, nicht jedoch mit welchen Einzelwerten in dem Gutachten jede angegebene Funktionsbeeinträchtigung berücksichtigt wurde bzw. ob sie überhaupt Anerkennung fanden.

### **Widerspruch**

Ist der Antragsteller mit dem ergangenen Bescheid nicht einverstanden, kann er innerhalb von vier Wochen nach Erhalt Widerspruch einlegen. Zu seiner Begründung empfiehlt es sich, Akteneinsicht zu verlangen, d.h. das Gutachten des Versorgungsamtes zu prüfen. Das kann auch durch einen Behindertenverband oder einen Rechtsanwalt geschehen. Eine leicht auszuräumende Ursache widersprüchlicher Gutachten besteht in unvollständigen oder uneindeutigen Befundberichten. Es ist daher ratsam, diese gleich mit einzusehen. Es empfiehlt sich zudem, die Tabelle der Versorgungsmedizinischen Grundsätze zu konsultieren. Auf Anfrage wird sie kostenlos zugesandt. In der Frage der Akteneinsicht erweisen sich die Versorgungsämter in den meisten Fällen als sehr kooperativ. Allerdings können einzelne Teile als "bedenklich" im Interesse des Antragstellers zurück-

gehalten werden. Dies wird ihm dann jedoch mitgeteilt.

So vorbereitet, kann der Antragsteller dem Versorgungsamt seinen Widerspruch fundiert begründen. Häufig wird im Widerspruchsverfahren auf Beeinträchtigungen verwiesen, die in dem ersten Gutachten unberücksichtigt geblieben sind. Bedeutend sind jedoch auch weitere Befundberichte.

Sollte der Widerspruch erfolglos verlaufen, besteht noch die Möglichkeit einer Klage vor dem Sozialgericht.

### **Sonstiges Gleichstellung**

Liegt infolge der Behinderung ein Gesamt GdB von weniger als 50 vor, so besteht keine Eigenschaft als schwerbehinderter Mensch. Wenn der GdB aber mindestens 30 oder 40 beträgt, kann der behinderte Mensch beim Arbeitsamt die Gleichstellung mit einem schwerbehinderten Menschen beantragen. Diesem Antrag kann das Arbeitsamt nur entsprechen, wenn der behinderte Mensch infolge seiner Behinderung ohne die Gleichstellung einen geeigneten Arbeitsplatz nicht erlangen oder nicht behalten kann.

Als Nachweis des GdB legt der behinderte Mensch hier den Feststellungsbescheid des Versorgungsamtes vor.

Die Gleichstellung erfolgt rückwirkend vom Tage der Antragstellung an. Damit beginnt z.B. auch der Kündigungsschutz. Die Gleichstellung kann zeitlich befristet werden.

Bei berufstätigen behinderten Menschen fragt das Arbeitsamt vor einer Entschei-

derung in der Regel den Arbeitgeber sowie die Schwerbehindertenvertretung und den Betriebs-/Personalrat, ob der Arbeitsplatz des behinderten Menschen tatsächlich aufgrund der Behinderung gefährdet ist. Ist nicht die Behinderung, sondern z.B. die wirtschaftliche Situation Ursache für eine Arbeitsplatzgefährdung, so kann das Arbeitsamt dem Antrag des behinderten Menschen auf Gleichstellung nicht entsprechen.

Wer die Gleichstellung beantragen will, sollte vor der Antragstellung mit dem Vertrauensmann / der Vertrauensfrau der schwerbehinderten Menschen und mit dem Betriebsrat über den möglichen Erfolg des Antrags sprechen.

Die Gleichstellung zur anerkannten Schwerbehinderung wirkt nur in Bezug auf den besonderen Kündigungsschutz.

### **Rückgabe des Schwerbehinderten- ausweises**

Die einmal festgestellte und durch den Ausweis dokumentierte Schwerbehinderteneigenschaft kann mitunter hinderlich sein (z. B. bei der Suche nach einem Arbeitsplatz). Auf den Schwerbehindertensstatus kann man aber nicht einfach verzichten (z. B. durch Rückgabe des Ausweises). Es ist jedoch möglich, beim Versorgungsamt einen Änderungsantrag zu stellen und darin die Feststellung von einzelnen Behinderungen auszuschließen (nach der Rechtsprechung des BSG bleibt es nämlich dem Behinderten selbst überlassen, welche Leiden beim Versorgungsamt berücksichtigt werden sollen und welche nicht). Dies kann dazu führen, dass ein GdB unter 50 festgestellt und der Ausweis eingezogen wird.

## 15. Hinweise auf Spezialsprechstunden, Spezialambulanzen

Es gibt in Deutschland zwei Spezialsprechstunden für VHL-Betroffene, die das gesamte Spektrum der Kontrolluntersuchung abdecken.

### Freiburg im Breisgau

In Freiburg wird das komplette Kontrolluntersuchungsprogramm in der Regel an einem Tag angeboten.

#### Prof. Dr. Hartmut P.H. Neumann

Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Universitätsklinik IV, Abt. Nephrologie  
Hugstetter Straße 55 · 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-2703363 · Fax: 0761-2703778  
[hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de](mailto:hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de)

### Berlin

In Berlin werden die Kontrolluntersuchungen an der Charité angeboten. Die Augenuntersuchungen erfolgen separat bei Herrn PD Dr. Kreusel an den DRK-Kliniken Westend.

#### PD Dr. Ursula Plöckinger

Charité Universitätsmedizin Berlin,  
Campus Virchow-Klinikum  
Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum  
Augustenburger Platz 1 · 13353 Berlin  
Tel.: 030-450553814 · Fax: 030-450553950  
[swc@charite.de](mailto:swc@charite.de)

#### PD Dr. Klaus-Martin Kreusel

Augenzentrum DRK-Kliniken Westend  
Spandauer Damm 130 · 14050 Berlin  
Tel: 030-30354505  
[k.kreusel@drk-kliniken-westend.de](mailto:k.kreusel@drk-kliniken-westend.de)

### Essen

An der Augenklinik der Universitätsklinik Essen wird jeden Mittwoch eine so genannte „Tumorsprechstunde“ (für die Augen) angeboten, deren Ärzte jährlich viele VHL-Patienten sehen.

Universitätsklinikum Essen

Augenklinik - Abteilung für Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts  
Hufelandstr. 55 · 45122 Essen  
Tel: 0201-7232969 · Fax 0201-7232915  
[tumorsprechstunde@uni-essen.de](mailto:tumorsprechstunde@uni-essen.de)

### Spezialambulanz nach § 116b SGB V

Es gibt in Deutschland für die VHL-Erkrankung bislang keine Spezialambulanz, die nach § 116b Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) zugelassen ist.



## 16. Weiterführende Hinweise und Links

### **VHL-Selbsthilfe in Deutschland**

Informationen über die VHL-Erkrankung sowie über die Angebote der VHL-Selbsthilfe gibt es unter:

<http://www.hippel-lindau.de>

### **VHL in Europa**

Eine Verweiseite über Informationen über die VHL-Erkrankung in insgesamt 18 Ländern Europas ist zu finden unter:

<http://www.vhl-europa.org>

### **VHL-Selbsthilfe in den USA**

Die amerikanische VHL-Selbsthilfe (VHL Family Alliance) bietet viele Informationen in englischer – aber auch anderen Sprachen – an.

<http://www.vhl.org>

### **Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE e.V.)**

Die ACHSE ist das deutsche Netzwerk von bundesweit tätigen Selbsthilfeorganisationen für Seltene Erkrankungen. Die VHL-Selbsthilfe ist Mitglied der ACHSE.

<http://www.achse-online.de>

### **ACHSE.info**

Patienteninformationen zu vielen seltenen Erkrankungen sind zu finden unter:

<http://www.achse.info>

### **BAG SELBSTHILFE**

Die Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe von Menschen mit Behinderung und chronischer Erkrankung und ihren Angehörigen e.V. (BAG SELBSTHILFE) ist die Vereinigung der Selbsthilfeverbände behinderter und chronisch kranker Menschen und ihrer Angehörigen in Deutschland.

<http://www.bag-selbsthilfe.de>

### **Orphanet**

Das europäische Portal für seltene Erkrankungen und orphan Drugs (Medikamente für "verwaiste" seltene Erkrankungen).

<http://www.orpha.net>

### **Dapo**

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Psychosoziale Onkologie. Informationen zur Psychosozialen Betreuung Krebskranker.

<http://www.dapo-ev.de>

### **Genetische Beratungsstellen in Klinik und Praxis**

Die deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. führt ein Adressverzeichnis der genetischen Beratungseinrichtungen. Dort finden Sie Ärzte und Naturwissenschaftler, die in Deutschland, Österreich und der Schweiz aufgrund ihrer Ausbildung und beruflichen Qualifikation qualifizierte genetische Beratung anbieten.

<http://www.gfhev.de/de/beratungsstellen/beratungsstellen.php>

### **Labore für molekulare Diagnostik**

Als qualifizierte Labore, die VHL-Gen tests durchführen, sind insbesondere diejenigen hervorzuheben, die an dem Ringversuch der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik teilgenommen haben, da diese sich einer Qualitätsüberprüfung unterziehen.

Die Liste der Labore, welche am VHL-Ringversuch teilgenommen haben, finden Sie unter:

<http://www.hippel-lindau.de/vhl-ringversuch.html>

## 17. Kontaktaufnahme mit der VHL-Selbsthilfe

Die VHL-Selbsthilfegruppe wurde im Oktober 1999 gegründet. Sie wendet sich an alle Personen, die mit der VHL-Erkrankung zu tun haben, sei es direkt als Betroffener, Angehöriger und Freund oder als Mediziner, Forscher, Pflegepersonal. Die Mitglieder unserer Selbsthilfegruppe kommen aus Österreich, der Schweiz und vor allem aus Deutschland. Zielsetzung der VHL-Selbsthilfegruppe ist die Verbesserung der Lebenssituation der VHL-Betroffenen.

### Ziele der Selbsthilfegruppe

Die Zielsetzung soll insbesondere durch die Verwirklichung folgender Maßnahmen erreicht werden:

- Erfahrungs- und Informationsaustausch
- Erkennung und Verbesserung der Betreuung von Personen mit VHL-Erkrankung
- Unterstützung von Erforschung, Diagnostik und Therapie der VHL-Erkrankung
- Hilfe bei der Bewältigung psychischer, sozialer und sonstiger Probleme
- regelmäßige Informationsveranstaltungen mit ärztlichen Beratern
- Information über aktuelle Entwicklungen in Forschung, Diagnostik und Therapie
- Unterstützung bei der Errichtung einer VHL-Stiftung
- Öffentlichkeitsarbeit

- Unterstützung von Personen mit ähnlichen Erkrankungen

Zur Erfüllung dieser Aufgaben sucht der Verein die Zusammenarbeit mit Behörden, Selbsthilfe- und Fürsorgeorganisationen im In- und Ausland.

### Angebote der Selbsthilfegruppe:

Wir bieten zurzeit folgendes an:

- Jährlich überregionale Informationsveranstaltungen mit Mitgliederversammlung
- Jährlich regionale Treffen
- Viermal jährlich die Vereinszeitschrift „VHL-Rundbrief“
- Umfangreiche Internetpräsenz unter: [www.hippel-lindau.de](http://www.hippel-lindau.de)
- Offenes und geschlossenes Forum unter: [www.forum.hippel-lindau.de](http://www.forum.hippel-lindau.de)
- Telefonische Betreuung; insbesondere bei Krankenhausaufenthalten und Reha-Maßnahmen
- Hilfen bei psychischen und sozialen Fragen

### Mitgliedschaft im Verein

Sollten Sie Interesse an einer Mitgliedschaft in unserem Verein haben, können Sie im Internet das Online-Formular unter [www.hippel-lindau.de](http://www.hippel-lindau.de) herunterladen oder Sie wenden sich direkt an den Vorstand (Adressen siehe folgende Seite).

### **Spenden / Gemeinnützigkeit**

Wir freuen uns über jede finanzielle Unterstützung. Unsere Bankverbindung lautet: Commerzbank Meppen, Konto-Nr.: 57 99 78 800 BLZ: 266 400 49  
IBAN: DE24 2664 0049 0579 9788 00 • BIC COBADEFFXXX  
Vereinsregister Nr.: VR 120590 beim Amtsgericht Osnabrück

Zusätzliche Informationen - wie z.B. VHL-Rundbriefe oder Flyer - finden Sie ebenfalls unter [www.hippel-lindau.de](http://www.hippel-lindau.de) oder fordern sie diese beim Vorstand an. Haben Sie noch Fragen? Dann können Sie sich gerne schriftlich oder telefonisch an eines unserer Vorstandsmitglieder wenden:

### **Vorstandsmitglieder**

Vorsitzender  
Gerhard Alsmeier  
Rembrandtstraße 2  
D-49716 Meppen  
Telefon: 05931-929552  
Email: [g.alsmeier@hippel-lindau.de](mailto:g.alsmeier@hippel-lindau.de)

2. Vorsitzender  
Florian Hofmann  
Schwörhausgasse 11  
D-89073 Ulm  
Telefon: 0731-1407172  
Email: [f.hofmann@hippel-lindau.de](mailto:f.hofmann@hippel-lindau.de)

Schatzmeisterin  
Frauke Krämer  
Auf Steinert 45  
D-66679 Losheim am See  
Telefon: 06872-9214450  
Email: [f.kraemer@hippel-lindau.de](mailto:f.kraemer@hippel-lindau.de)

Schriftführer  
Andreas Beisel  
Rolandstraße 36  
D-76135 Karlsruhe  
Telefon: 0721-8642708  
Email: [a.beisel@hippel-lindau.de](mailto:a.beisel@hippel-lindau.de)

Beisitzerin  
Dagmar Rath  
Töpferweg 47  
D-89155 Erbach  
Telefon: 07305-925934  
Email: [d.rath@hippel-lindau.de](mailto:d.rath@hippel-lindau.de)

Beisitzerin  
Erika Trutmann  
Alte Kantonsstrasse 6  
CH-6440 Brunnen  
Schweiz  
Fax 0041-041-8206373  
Schreibtelefon 0041-41-8206372  
Mobile 0041-79-6534163 (nur SMS)  
Email: [e.trutmann@hippel-lindau.de](mailto:e.trutmann@hippel-lindau.de)

## Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates

Prof. Dr. Hiltrud Brauch  
Dr. Margarete Fischer-Bosch  
Institut für Klinische Pharmakologie  
Auerbachstraße 112  
D-70376 Stuttgart  
Telefon: 0711-81013705  
Fax: 0711-859295  
Email: [hiltrud.brauch@ikp-stuttgart.de](mailto:hiltrud.brauch@ikp-stuttgart.de)

Dr. med. Luitgard Graul-Neumann  
Klinische Genetik  
Universitätsmedizin Berlin  
Charité Campus Virchow  
Augustenburger Platz 1  
D-13353 Berlin  
Telefon: 030-4505 69132  
Fax: 030-450569914  
Email: [luitgard.neumann@charite.de](mailto:luitgard.neumann@charite.de)

Prof. Dr. med. H. Jochen Decker  
Zentrum für Humangenetik Bioscientia  
Institut für Medizinische Diagnostik  
Konrad-Adenauer-Straße 17  
D-55218 Ingelheim  
Telefon: 06132-781411  
Fax: 06132-781298  
Email: [decker.jochen@bioscientia.de](mailto:decker.jochen@bioscientia.de)

PD Dr. Klaus-Martin Kreusel  
Augenzentrum DRK-Kliniken Westend  
Spandauer Damm 130  
D-14050 Berlin  
Telefon: 030-30354505  
Email: [k.kreusel@drk-kliniken-westend.de](mailto:k.kreusel@drk-kliniken-westend.de)

Prof. Dr. Hartmut P.H. Neumann  
Medizinische Universitätsklinik  
Hugstetter Straße 55  
D-79106 Freiburg  
Telefon: 0761-2703578  
Fax: 0761-2703778  
Email: [hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de](mailto:hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de)

Prof. Dr. Dieter Schmidt  
Kaschnitzweg 13  
D-79104 Freiburg  
Email: [dieter.schmidt@uniklinik-freiburg.de](mailto:dieter.schmidt@uniklinik-freiburg.de)

### **III. VHL-Wörterbuch**



## 18. Medizinisch-genetisches Wörterbuch

**Abdomen:** Bauch

**Adenin:** siehe Basen

**Adjuvant:** die Wirkung zusätzlich unterstützend, ergänzend

**Adrenal:** zur Nebenniere gehörend

**Adrenalin:** in der Nebenniere produziertes Stresshormon

**akut:** Plötzlich auftretend, von heftigem und kurzandauerndem Verlauf (im Gegensatz zu chronisch).

**ambulant:** Es ist kein Krankenhausaufenthalt erforderlich.

**Aminosäure:** Baustein (kleinste Funktionseinheit) von Proteinen. Es gibt 20 verschiedene Aminosäuren.

**Anästhesie:** Unempfindlichkeit gegen Schmerz-, Temperatur- und Berührungseize z.B. als gewünschtes Ergebnis einer Betäubung.

**Anamnese:** Krankengeschichte; Art, Beginn und Verlauf der Erkrankungen, Operationen, (aktuelle) Beschwerden und das Befinden, welche im ärztlichen Gespräch mit dem Kranken erfragt werden.

**Angiogramm:** Gefäßdarstellung, meist mit Kontrastmittel

**Angiom:** Gefäßgeschwulst

**Angiomatose:** Vielzahl von Angiomen

**Anomalie:** Fehlbildung, Abweichung von der Norm

**Anti-angiogenese:** Hemmung der Gefäßneubildung

**Assoziation:** Verknüpfung

**asymptomatisch:** ohne Beschwerden, ohne Krankheitszeichen

**Autosom:** Im Genom werden die nicht-geschlechtsbestimmenden Chromosomen von den geschlechtsbestimmenden Chromosomen unterschieden. Die nicht-geschlechtsbestimmenden Chromosomen heißen Autosomen. Beim Menschen gibt es 22 Autosomenpaare (alle Autosome kommen doppelt vor).

**autosomal:** von einem nichtgeschlechtsbestimmenden Chromosomen bestimmt

**Basen: (auch: Stickstoffbasen, Nukleobasen)** sind Bausteine der DNS. Es gibt vier verschiedene Basen: Adenin (A), Thymin (T), Cytosin (C) und Guanin (G). A und G sind sogenannte Purinbasen, die sich chemisch aus einem 6-Ring- und 5-Ring-Molekül zusammensetzen. C und T sind Pyrimidine, d.h. sie bestehen aus einem 6-Ringmolekül. In der RNA wird



Thymin durch eine abgewandelte Form Uracil (U) ersetzt.

**Basenpaare:** Das Genom besteht aus doppelsträngiger DNS. Die kleinste Baueinheit der DNS ist die Base. Es gibt vier verschiedene Basen A, G, T, C. Bei der Ausbildung des Doppelstranges können sich nur bestimmte Basen paaren, z.B. A mit T, T mit A, C mit G und G mit C. Die über physikalische Kräfte (Wasserstoffbrücken) verknüpften Kombinationen im DNA-Doppelstrang heißen Basenpaare.

**Benigne:** gutartig

**Bestrahlung:** siehe Strahlentherapie

**Biopsie:** Entnahme von Gewebe oder Zellen aus einem lebenden Organismus mittels eines Instrumentes (z.B. Spezialkanüle oder Skalpell) zur mikroskopischen Untersuchung. Bezeichnung entweder nach der Art der Entnahmetechnik oder dem Entnahmeort. Besondere Bedeutung bei Gehirntumoren hat die stereotaktische Biopsie, bei der mit Hilfe einer feinen Nadel oder Zange auch tief liegendes Tumorgewebe schonend und sicher gewonnen werden kann.

**Brachytherapie:** Die interstitielle Brachytherapie ist eine lokale Strahlenbehandlung, bei der ionisierende Strahlungsquellen in das Tumorgewebe eingebracht werden.

**Cerebellum, cerebellär:** Kleinhirn, zum Kleinhirn gehörig

**Cerebrum:** Gehirn

**Chemotherapie:** Allgemein wird unter Chemotherapie die Hemmung von Tumorzellen im Organismus durch Verwendung von Medikamenten verstanden. Da diese sog. zytostatischen Medikamente hoch wirksam sind, muss bei der Herstellung strengstens auf höchste Reinheit geachtet werden. Bei Tumorkranken versteht man unter Chemotherapie in der Regel die Behandlung mit zytostatischen Medikamenten.

**Chromosomen:** Strukturen, die sich im Kern einer Zelle befinden und die die Gene enthalten. Chromosomen liegen paarweise vor. Eine normale menschliche Zelle hat 46 Chromosomen: 22 Paare von Autosomen und zwei Geschlechtschromosomen.

**chronisch:** anhaltend (im Gegensatz zu akut)

**Computertomographie (CT):** Computergestütztes röntgendiagnostisches Verfahren zur Herstellung von Schnittbildern (Tomogramme, Quer- und Längsschnitte) des menschlichen Körpers. Die Bilder errechnet der Computer mit Hilfe von Röntgenstrahlen, die durch die zu untersuchende Schicht hindurchgeschickt werden.

**Coping:** Bezeichnet die Art des Umgangs mit einem als bedeutsam und schwierig empfundenen Lebensereignis oder einer Lebensphase.

**coronar:** Schnittebene bei CT oder MRT parallel zur Stirn

**Cytosin:** siehe Basen

**Deletion:** Verlust eines DNA Abschnitts. Dies kann der vollständige Verlust sein, oder es können nur Teile des Gens betroffen sein (partielle Deletion).

**Desoxyribonukleinsäure:** (siehe DNS)

**Diagnose:** Krankheit, auch: auf Grund genauerer Beobachtungen und Untersuchungen abgegebene Beurteilung über den Zustand einer Krankheit.

**Diagnostik:** Sammelbegriff für alle Untersuchungen, die zur Feststellung einer Krankheit angewendet werden sollen.

**Dialyse:** Blutreinigungsverfahren

**Diffus:** zerstreut, ohne genaue Abgrenzung

**Differentialdiagnostik:** Bezeichnet die Gesamtheit aller Diagnosen, die alternativ als Erklärung für die erhobenen Symptome (Krankheitszeichen) oder medizinischen Befunde in Betracht zu ziehen sind.

**DNA:** (siehe DNS)

**DNS:** (Abkürzung für Desoxyribonukleinsäure) Die Substanz der Vererbung: ein großes Molekül, das die genetische Information trägt, die die Zellen benötigen, um sich zu replizieren (= sich in identischer Kopie zu verdoppeln) und um Eiweiße zu produzieren.

**DOPA:** Dihydroxyphenylalanin, ein Stoffwechselprodukt der Katecholamine

**Dopamin:** siehe Katecholamine

**Drainage:** Ableitung von Flüssigkeitsansammlungen über entsprechende Röhrchen, Schläuche o.ä.

**Drüse:** Ein- oder mehrzellige Organe, die spezifische Wirkstoffe (Sekrete) bilden und diese nach außen (z.B. in die Mundhöhle, Magen und Darm) oder nach innen, direkt in die Blut- oder Lymphbahn abgeben (Hormondrüsen).

**Eiweiß (auch Protein im wissenschaftlichen Sprachgebrauch):** Ein komplexes Molekül, das aus Aminosäuren aufgebaut ist. Eiweiße üben in der Zelle bestimmte Funktionen und Aufgaben aus. Beispiele sind Hormone, Enzyme oder Antikörper. Umfang und Sequenz der Aminosäuren und somit auch die biologische Funktion sind als Bauplan (Gen) im Genom verankert.

**ELST:** Tumor des „Endolymphatic Sac“, eine Ausstülpung des Innenohres in Richtung Gehirn.

**Endogen:** im Körper selbst, im Körperinneren entstehend, von innen kommend

**Endokrin:** In das Blut absondernd. Die Schilddrüse ist z.B. eine Drüse, die ihre Hormone endokrin absondert.

**Endokrinologie:** Lehre von der Funktion der Hormondrüsen z.B. der Nebenniere.

**Endolymphsystem:** Flüssigkeitsgefülltes Gangsystem im Innenohr.

**Endoskop:** Mit elektrischer Lichtquelle und Spiegelvorrichtung versehenes Instrument zur Untersuchung von Hohlorganen und Körperhöhlen.

**Endoskopie:** Ausleuchtung und Inspektion von Hohlräumen mit Hilfe eines Endoskops mit der Möglichkeit einer Gewebeprobeentnahme sowie zur Durchführung kleinerer operativer Eingriffe unter optischer Kontrolle.

**Enukleation:** Herausnehmen eines Tumorknotens oder Entfernung eines Augapfels.

**Enzyme:** Spezielle Eiweißstoffe im menschlichen Körper, die ganz verschiedene Aufgaben haben. Enzymgemische werden z.B. von der Magen-Darm-Schleimhaut, von Leber und Bauchspeicheldrüse produziert und dienen der Zerkleinerung bzw. Verarbeitung der Nahrungsstoffe.

**exokrin:** (gr.: exo = außen und krin = (ab) -scheiden, -sondern); exokrine Drüsen geben ihre im Körper gebildeten Wirkstoffe (Sekrete) wie Enzyme nach außen z.B. an die Haut oder in den Darm ab.

**exogen:** außerhalb des Organismus entstehend, von außen her in den Organismus eindringend

**Extraadrenal:** Außerhalb der Nebenniere, nicht zur Nebenniere gehörend.

**Felsenbein:** Knochenanteil in der Schädelbasis, der den inneren Gehörgang und Hör- und Gleichgewichtsorgane enthält.

**fokal:** von einem Herd ausgehend

**Gadolinium:** Kontrastmittel für Kernspintomographie

**Gen:** Einheit der Vererbung; eine aktive Untereinheit der DNS. Jedes von den 20.000 bis 25.000 Genen des Körpers enthält den Code für ein bestimmtes Produkt, normalerweise ein Eiweiß wie z.B. ein Enzym oder ein Struktureiweiß (Zellwand etc.).

**Genotyp:** Kennung der Basenzusammensetzung an einem bestimmten Genort. Betrachtet man einen beliebigen Genort, z.B. ein C, so ist der Genotyp normalerweise CC, da dieses C im Genom wegen des doppelten Chromosomensatzes zweimal vorkommt. Eine Eigenschaft des Genoms ist jedoch seine hohe Variabilität (Polymorphie), d.h. es gibt Genorte, an denen zwar auf einem Chromosom ein C vorkommt, auf dem anderen Chromosom jedoch an gleicher Stelle ein T vorkommt. Je nach Kombination der Chromosomen können sich Menschen daher im Genotyp unterscheiden. Es gibt immer drei mögliche Genotypen: z. B. CC (homozygot), CT (heterozygot) und TT (homozygot). Eine Besonderheit des veränderten Genotyps ist die Keimbahnmutation bei erblichen Erkrankungen. Hier kommt es z.B. durch einen Basenaustausch ebenfalls zu einem veränderten Genotyp, der zur Beschreibung

der Mutation herangezogen werden kann.

**Geschlechtschromosomen:** Die Chromosomen, die das Geschlecht eines Organismus bestimmen. Frauen haben zwei X-Chromosomen; Männer haben ein X- und ein Y-Chromosom.

**Glaskörper:** Gallertmasse im Inneren des Auges.

**Guanin:** siehe Basen

**Hämangiom:** Gefäßtumor

**Hämangioblastom:** Gefäßreicher Tumor, der bei VHL-Patienten typischerweise im ZNS vorkommt.

**Hämatologie:** Die Lehre vom Blut und seinen Erkrankungen.

**Hereditär:** erblich

**Histologie/histologisch:** Wissenschaft und Lehre vom Feinbau der Gewebe. Die mikroskopische Betrachtung eines durchsichtigen und speziell angefertigten Gewebeschnittes erlaubt meistens die Beurteilung, ob eine gutartige oder bösartige Gewebswucherung (Tumor) vorliegt und gibt auch Hinweise auf den Entstehungsort des Tumors.

**Hormone:** Botenstoffe des Körpers, die in spezialisierten Zellen und Geweben hergestellt werden und auf dem Blut- oder Lymphweg ihren Wirkort erreichen.

**Immunsystem:** Das körpereigene Abwehrsystem gegen Krankheiten. Wesentliches Merkmal der Abwehrkräfte ist ihre Eigenschaft, Fremdsubstanzen zu erkennen und Gegenmaßnahmen zu aktivieren.

**Immuntherapie:** Die Immuntherapie von Tumorerkrankungen setzt solche Zellen oder Botenstoffe im Organismus ein, die sich im Dienste der körpereigenen Abwehr befinden. Unter bestimmten Bedingungen kann eventuell eine Abwehrreaktion gegen das Geschwulstgewebe erzielt werden.

**Implantat:** Zusammenfassende Bezeichnung für künstliche Stoffe und Teile, die zur Erfüllung bestimmter Ersatzfunktionen für einen begrenzten Zeitraum oder auf Lebenszeit in den menschlichen Körper eingebracht werden.

**Indikation:** Steht grundsätzlich dafür, ob bei einem bestimmten Krankheitsbild der Einsatz einer bestimmten medizinischen Maßnahme angebracht ist. Der Begriff findet sich häufig in Zusammenhang mit Operationen, man spricht dann von der Operationsindikation.

**Infusion:** Zufuhr größerer Flüssigkeitsmengen (Nährlösungen, Medikamente) über einen in einem Blutgefäß liegenden Katheter - meist tröpfchenweise - in den Organismus.

**Injektion:** Einführung von Flüssigkeit (z.B. eines Medikaments) in den Organismus mit Hilfe einer Spritze.

**Inselzelltumor:** Neubildung der sogenannten Inselzellen der Bauchspeicheldrüse. Dies sind die Zellen in der Bauchspeicheldrüse, die Hormone produzieren, von denen das wichtigste das Insulin ist.

**Insertion:** Einschub zusätzlicher Basen in einer DNS-Sequenz. Es kommt zum abnormal verlängerten DNS-Abschnitt, eine Form von Mutation, die einer erblichen Erkrankung zugrunde liegen kann.

**Insulin:** Hormon der Bauchspeicheldrüse, regelt den Blutzuckerspiegel im Körper.

**Interferone:** Botenstoffe, mit denen sich die körpereigenen Abwehrzellen untereinander verständigen. Diese Stoffe können heute künstlich hergestellt werden und finden Anwendung bei der Behandlung verschiedener Krebsarten.

**intravenös:** Die Verabreichung eines Medikaments in die Vene.

**Irritation:** Reizung

**Kältechirurgie:** Zerstörung von Gewebe wie z.B. Tumorgewebe durch Kälte; dabei wird die betreffende Stelle über wenige Sekunden beispielsweise mit flüssigem Stickstoff behandelt.

**Karzinogene:** Substanzen, die die Krebsentstehung begünstigen.

**Karzinom:** Geschwulst, die aus Deckgewebe (Epithel) entsteht. Karzinome besitzen viele, hinsichtlich des Gewebeauf-

baus und des Wachstums unterscheidbare Formen.

**Katecholamine:** Anregende / Stimulierende Neurotransmitter und Hormone. Sie entfalten ihre Wirkung an den Rezeptoren des Herz-Kreislaufsystems. Unter dem Begriff Katecholamine werden die Verbindungen Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin zusammengefasst. Beim Abbau entstehen die Metanephrine (Metanephrin und Normetanephrin) als Zwischenprodukte mit diagnostischer Bedeutung. Die Endabbauprodukte im Urin sind Homovanillinsäure (Dopamin) und Vanillinmandelsäure (Adrenalin und Noradrenalin).

**Katheter:** Röhren- oder schlauchförmiges, starres oder biegsames Instrument zum Einführen in Hohlorgane, Gefäße oder Körperhöhlen. Durch einen Katheter kann von dort Inhalt entnommen oder Substanzen dorthin eingebracht werden.

**Keimbahnmutation:** siehe Mutation

**Kernspintomographie, Magnetresonanztomographie (MRT):** Die Kernspintomographie oder Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes Verfahren, welches sich der elektromagnetischen Schwingung von Gewebebestandteilen in einem künstlich erzeugten Magnetfeld bedient. Es stellt mit hoher Auflösung Strukturen im Schädelinneren dar und liefert damit präzise Schnittbilder des Gehirns. Ungeeignet ist sie häufig für Patienten mit Herzschrittmachern, für Patienten mit Ängsten und für Menschen, de-

nen nur eine sehr kurze Untersuchungszeit zugemutet werden kann.

**Konsil, konsiliarisch:** Bezeichnet in der Medizin die patientenbezogene Beratung eines Arztes durch einen anderen ärztlichen Kollegen, meist einen Facharzt.

**Kontrastmittel:** Sie werden gegeben, um im Röntgenbild bestimmte Strukturen besser darzustellen. Röntgenstrahlen werden vom Kontrastmittel mehr (positives Kontrastmittel) oder weniger (negatives Kontrastmittel) abgeschwächt als vom umgebenden Körpergewebe. Dadurch kommt es zu einer kontrastreicheren Darstellung des Organs, in dem sich das Kontrastmittel befindet.

**Kurativ:** heilend, auf Heilung ausgerichtet

**Läsion:** Allgemein für krankhafte Veränderung

**Laparoskopie:** Endoskopischer Eingriff im Bauchraum

**Laserkoagulation:** Verklebung von Gewebe durch Bestrahlung mit gebündeltem Licht, d.h. Verbrennung mit Laser

**Latent:** stumm, verborgen

**Lateral:** seitlich

**Liquor cerebrospinalis:** Nervenwasser. Es umspült das gesamte Gehirn und das Rückenmark und befindet sich auch im Inneren des Gehirns, wo es die Gehirnkammern ausfüllt.

**Lokal:** örtlich

**Lokalisation:** der genaue Sitz im Körper

**Lymphknoten:** Die linsen- bis bohnen-großen Lymphknoten sind an zahlreichen Stellen des Körpers (Lymphknotenstationen) Filter für das Gewebswasser (Lymphe) einer Körperregion. Die oft verwendete Bezeichnung Lymphdrüsen ist falsch, da die Lymphknoten keinerlei Drüsenfunktion besitzen. Die Lymphknoten sind ein wichtiger Teil des Immunsystems.

**Lymphozyten:** (kleine, weiße Blutkörperchen) Blutzellen, die die Abwehr von Krankheiten und Fremdstoffen zur Aufgabe haben.

**Magnetresonanztomographie:** siehe Kernspintomographie

**Makula:** Stelle des schärfsten Sehens in der Netzhaut

**Maligne:** bösartig

**Manifestation:** das Erkennbarwerden von Krankheiten

**Manuell:** mit der Hand

**Metanephrine, Metanephrin:** siehe Katecholamine

**Metastase:** Krankheitsherd, der durch die Verschleppung von krankheitserregendem Material (Tumorzellen, Bakterien) aus einem ursprünglichen Krankheitsherd entsteht. Im engeren Sinne ist

damit die Metastase eines bösartigen Tumors gemeint (Fernmetastase: Metastase, die auf dem Blut- oder Lymphweg übertragen wird und fern des ursprünglichen Tumors angetroffen wird). Eine Metastasierung kann hämatogen, d.h. über den Blutweg, oder lymphogen, d.h. mit dem Lymphstrom erfolgen. Hämatogene Metastasen sind mit Operation oder Strahlentherapie nur sehr selten zu bekämpfen, während bei lymphogenen Metastasen eine Operation, eine Chemotherapie und / oder eine Bestrahlung noch ausreichend wirksam sein kann.

**Mikrochirurgie:** Spezialgebiet der Chirurgie, das sich mit Operationen unter dem Mikroskop befasst.

**Minimal:** äußerst gering

**minimal-invasive Eingriffe / Operationen:** Eingriffe, die in ihrer Auswirkung für den Patienten so gering wie möglich gehalten werden.

**Missense-Mutation:** Ein Mutationstyp, bei dem durch den Austausch einer Base der Code für eine Aminosäure geändert wird. Dadurch kommt es zum „veränderten Sinn“, d.h. es wird jetzt eine andere Aminosäure kodiert.

**Molekulargenetik:** Wissenschaft, die die Genetik auf der Ebene der Moleküle erforscht.

**Morbidität:** Krankheitshäufigkeit, Anzahl von Erkrankungen.

**Morphologie, morphologisch:** Lehre von der Struktur und Form der Organismen.

**Mortalität:** Sterblichkeit

**MRT / MRI:** siehe Kernspintomographie

**Multipel:** mehrfach, an verschiedenen Orten gleichzeitig

**Mutation:** Ist eine dauerhafte Veränderung des Erbgutes. Sie betrifft zunächst nur das Erbgut einer Zelle, wird aber von dieser an alle eventuell entstehenden Tochterzellen weitergegeben. Bei mehrzelligen Lebewesen kann man unterscheiden zwischen Keimbahn-Mutationen, die an die Nachkommen weitergegeben werden können, und somatischen Mutationen, die in anderen Geweben stattfinden und daher nicht an die Nachkommen weitergegeben werden.

**Nebenniere:** Hormondrüse über der Niere, die u.a. Adrenalin produziert.

**Nephrektomie:** Operative Entfernung einer Niere

**Nephrologe:** Nieren-Spezialist

**NET:** Abkürzung für neuroendokrine Tumoren, also für Tumoren, die sich aus neuroendokrinen Zellen entwickeln. Dies sind Zellen, die Ähnlichkeiten mit Nervenzellen aufweisen (daher die Bezeichnung "neuro-"), gleichzeitig aber Hormone produzieren können. Diese Zellen befinden sich vor allem im Magen, im Darm und in der Bauchspeicheldrüse. Deshalb

spricht man auch von GEP-NET oder Gastro-Entero-Pankreatische neuroendokrine Tumoren ("Gastro" für Magen, "Entero" für Darm, Pankreas für Bauchspeicheldrüse).

**Neumutation:** Isoliert, d.h. zum erstenmal auftretende Mutation bei einem Erkrankten in einer Familie, die keine Familiengeschichte der Erkrankung aufweist.

**Neural:** vom Nervensystem ausgehend

**Neurochirurgie:** Teilgebiet der Chirurgie, das die Diagnostik und operative Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems umfasst. Bei der Mikro-Neurochirurgie werden Eingriffe am Gehirn mit Hilfe eines Operationsmikroskops durchgeführt.

**Noradrenalin:** in der Nebenniere produziertes Stresshormon

**Normetanephrin:** siehe Katecholamine

**Nukleotid:** Eine Untereinheit der DNS oder RNA, die aus einer chemischen Base plus einem Phosphatmolekül und einem Zuckermolekül besteht.

**Ödem:** Häufig schmerzlose, nicht gerötete Schwellung infolge Ansammlung wässriger Flüssigkeit in Gewebespalten, etwa der Haut oder Schleimhäute. Das Gehirn neigt in besonderer Weise zur Schwellung (Hirnödem).

**Onkogen:** Träger von Erbinformationen, die das Zellwachstum und die Reifung regulieren und mit der Entartung von gut-

artigen Zellen in bösartige zu tun haben.

**Onkogenese:** Krebsentstehung

**Onkologie:** Lehre von Krebserkrankungen. Onkologen sind Ärzte mit speziellen Kenntnissen auf dem Sektor der Tumorthherapie und -biologie.

**Operabilität:** Operierbarkeit; so beschaffen, dass man operieren kann

**Oral:** den Mund betreffend, durch den Mund

**Pankreas:** Bauchspeicheldrüse

**Pankreatektomie:** Entfernung der Bauchspeicheldrüse

**Pankreaszysten:** bläschenartige Flüssigkeitsansammlungen in der Bauchspeicheldrüse

**Papille:** Eintrittsstelle des Sehnerven in die Netzhaut = blinder Fleck

**Paragangliom:** Neubildung (Tumor) der Paraganglien. Paraganglien sind eine Nervenstruktur neben der Wirbelsäule, die zum autonomen Nervensystem gehören.

**Parameter:** Messgröße

**Pathologie:** Lehre von den abnormen und krankhaften Veränderungen im menschlichen Organismus, insbesondere von den Ursachen sowie Entstehung und Entwicklung von Krankheiten und den dadurch hervorgerufenen organischen



Veränderungen und funktionellen Auswirkungen.

**Periduralanästhesie:** Örtliche Betäubung, die über einen zwischen Rückenmark und Wirbelsäulenkanal gelegenen Spalt (Periduralraum) erfolgt.

**Perkutan:** durch die Haut, von außen

**PET:** Abkürzung für Positronen-Emissions-Tomographie; Untersuchung, bei der über die Aufnahme einer radioaktiv markierten Substanz und ihren nachfolgenden Stoffwechsel ein Bild des Körpers oder einzelner Abschnitte angefertigt wird. Tumoren und/oder Metastasen weisen meist einen gegenüber gesundem Gewebe erhöhten Stoffwechsel auf und heben sich dadurch in dem tomographischen Bild vom gesunden Gewebe ab.

**Phäochromozytom:** Meist gutartige Tumore des Nebennierenmarks oder gleichartig gebaute Tumoren im Bauchraum, sehr selten im Brustraum oder Becken.

**Phänotyp:** Erscheinungsbild einer Krankheit bei erblichen Erkrankungen, oft als Auswirkung einer Mutation benutzt: Genotyp-Phänotyp-Korrelation.

**Physiotherapie:** Behandlung von Krankheiten mit naturgegebenen Mitteln wie Wasser, Wärme, Licht und Luft.

**Plasma:** Blutbestandteile; man gewinnt sie, wenn man die Zellen (rote, weiße Blutkörperchen und Blutplättchen) anzentrifugiert.

**Positronen-Emissions-Tomographie:** siehe PET

**postoperativ:** nach der Operation auftretend, einer Operation folgend

**postoperative Behandlung:** Behandlung nach einer Operation

**prädisponierend:** eine Krankheit begünstigend

**präklinisch:** vor Entstehung von Krankheitszeichen, vor der klinischen Behandlung

**Prävention:** vorbeugende Maßnahmen

**primär:** an erster Stelle stehend, zuerst

**Primärtumor:** Die zuerst entstandene Geschwulst, von der Metastasen ausgehen können.

**Prognose:** Vorhersage einer zukünftigen Entwicklung (z.B. eines Krankheitsverlaufes) aufgrund kritischer Beurteilung des Gegenwärtigen, oft auch zeitlich im Sinne der noch erwarteten Lebenszeit gebraucht.

**Protein:** siehe Eiweiß

**Punktion:** Entnahme von Flüssigkeiten aus dem Körper durch Einstich mit einer Hohlnadel zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken.

**Punktmutation:** Austausch einer Base gegen eine andere Base

**Radiatio:** Kurzform für Radiotherapie, Behandlung mit Strahlen.

**Radiologe:** Röntgenarzt

**Radioneurochirurgie:** Spezialgebiet der Neurochirurgie, bei der ionisierende Strahlen zum Einsatz kommen. Siehe auch stereotaktische Radioneurochirurgie.

**Radiotherapie (Radiatio):** Strahlenbehandlung

**Rearrangement:** Eine Umlagerung von Chromosomen, die Mutationen in Genen verursachen kann.

**Rehabilitation:** Maßnahmen zur Wiedereingliederung bzw. zur medizinischen Wiederherstellung, beruflichen Wiedereingliederung in Form von Übergangshilfe, Übergangsgeld, nachgehender Fürsorge von Behinderten und Beseitigung bzw. Minderung der Berufs-, Erwerbs-, und Arbeitsunfähigkeit.

**Resektion:** Operative Entfernung von kranken Organanteilen.

**Retina:** Netzhaut des Auges

**Retroperitonealbereich:** Der hinter dem Bauchfell gelegene Bauchraum; hier liegen die Nieren, die Nebennieren, die Blutgefäße Aorta und Vena cava, d.h. die großen Blutleiter und die Harnleiter.

**reversibel:** umkehrbar, heilbar

**Rezidiv:** "Rückfall" einer Krankheit, im engeren Sinn ihr Wiederauftreten nach einer erscheinungsfreien Periode.

**Screening-Untersuchung:** (engl. Bildschirm/durchsieben) systematischer Suchtest, Verfahren zur Reihenuntersuchung

**Sekret:** von Zellen abgesonderte Flüssigkeit, z.B. Verdauungsssekret

**sekundär:** an zweiter Stelle

**Skalpell:** Kleines chirurgisches Messer mit feststehender Klinge.

**Somatisch:** in der Körperzelle stattfindend - im Gegensatz zur Keimzelle, die vererbt wird, werden Körperzellen nicht weitervererbt (siehe Mutation)

**Sonographie (Ultraschalluntersuchung):** Untersuchungsmethode, bei der Ultraschallwellen durch die Haut in den Körper eingestrahlt werden, wo sie an Gewebs- und Organgrenzen zurückgeworfen werden. Die zurückgeworfenen Wellen werden von einem Empfänger aufgenommen und mit Hilfe eines Computers in Kurven oder Bilder verwandelt. Es tritt keine Strahlenbelastung auf.

**Sporadisch:** nicht erblich, d.h. spontan entstehend

**Stereotaktische Radioneurochirurgie:** Mit Hilfe der Stereotaxie können für einen bestimmten Zeitraum ionisierende Strahler in Kunststoffkathetern oder in Form kleiner Stifte (seeds) in die betrof-

fene Gehirnregion eingeführt werden. Dies führt zu einem Gewebeuntergang (Strahlennekrose) in einem Bezirk des Gehirns, der idealerweise genau der Tumormasse entspricht.

**Stop-Codon:** Jeweils drei Nukleotide kodieren für eine Aminosäure. Kommt es in einer Dreierfolge von Nukleotiden zur Sequenzfolge TAG, TAA oder TGA, so bedeutet dies auf der Ebene der Eiweißsynthese (Translation) das Stoppen bzw. den Abbruch der Eiweißsynthese. Die Folge davon ist ein verkürztes oder verkrüppeltes Eiweißmolekül, das seine Funktion nicht mehr wahrnehmen kann.

**Strahlenbehandlung (Radiotherapie):** Anwendung ionisierender Strahlen zu Heilungszwecken. Hierbei werden grundsätzlich sehr viel höhere Strahlendosen notwendig als bei der Anfertigung eines Röntgenbildes zu diagnostischen Zwecken. Man unterscheidet die interne Strahlentherapie ("Spickung" mit radioaktiven Elementen) und die externe Strahlentherapie, bei der der Patient in bestimmten, genau festgelegten Körperregionen von außen bestrahlt wird. Beide Methoden können auch gemeinsam zur Bekämpfung eines Tumorleidens eingesetzt werden. Die Strahlentherapie unterliegt strengen Sicherheitsauflagen, die eine Gefährdung des Patienten vermeiden helfen.

**Symptom:** Krankheitszeichen

**Syndrom:** Gruppe von Krankheitszeichen oder Organveränderungen, die für ein bestimmtes Krankheitsbild mit meist

uneinheitlicher oder unbekannter Entstehungsursache oder -entwicklung charakteristisch ist.

**Syrinx/Syringomyelie:** Blasenbildung oder flüssigkeitsgefüllter Hohlraum im Rückenmark

**Szintigraphie/Szintigramm:** Untersuchung und Darstellung innerer Organe mit Hilfe von radioaktiv markierten Stoffen. In einem speziellen Gerät werden dabei von den untersuchten Organen durch aufleuchtende Punkte Bilder erstellt, die als Schwarzweißbilder z.B. auf Röntgenfilmen ausgegeben werden können. Anhand des Szintigramms kann man auffällige Bezirke sehen und weitere Untersuchungen einleiten.

**Teilresektion:** operative Teilabtragung oder -entfernung von kranken Organteilen

**Therapie:** Behandlung einer Krankheit

**Transplantation:** Übertragung von Zellen, Gewebe oder Organen auf ein anderes Individuum oder eine andere Körperstelle.

**Transversal:** horizontal

**Tumor:** Unkontrolliert wachsende Zellwucherungen, die im gesamten Körper auftreten können.

**Tumorareal:** Aussiedlungsfläche des Tumors

**Tumormarker:** Stoffe, deren Nachweis oder genauer gesagt erhöhte Konzentration im Blut einen Zusammenhang mit dem Vorhandensein und/oder dem Verlauf von bösartigen Tumoren aufweisen kann. Diese Tumormarker sind jedoch nicht zwangsläufig mit dem Auftreten eines Tumors verbunden und können in geringen Mengen (Normalbereich) auch bei Gesunden vorkommen. Tumormarker eignen sich besonders für die Verlaufskontrollen von bekannten Tumorleiden. Weniger sind sie als Suchmethode zur Erstdiagnose eines Tumors geeignet.

**Thymin:** siehe Basen

**Ultraschalluntersuchung:** siehe Sonographie

**VEGF:** Gefäßwachstumsfaktor

**Viren:** Sammelbezeichnung für bestimmte Krankheitserreger, die sich außerhalb des Körpers nicht vermehren können.

**Zystadenom:** Tumor mit blasenförmigen Anteilen

**Zyste:** Ein- oder mehrkammerige, durch eine Kapsel abgeschlossene, sackartige Geschwulst mit dünn- oder dickflüssigem Inhalt.

**Zytologie/zytologisch:** Wissenschaft und Lehre vom Bau und von den Funktionen der Zelle. Wird auch gebraucht für die mikroskopische Untersuchung von Zellen im Abstrich oder Punktionsmaterial von Körpergeweben bzw. Zellausstrich von Körperflüssigkeiten.

**Zytostatika:** Medikamente, die das Wachstum von Tumorzellen bevorzugt hemmen, aber auch gesunde Zellen in gewissem Ausmaß schädigen können. Häufig wird dabei die Zellteilung verhindert (siehe auch Chemotherapie).

